(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 629 729**

(51) Int. CI.:

C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/JP2014/058144**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14142363**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14716647 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2970331**

(54) Título: **Derivados de espiro azetidina asoxazol y uso de los mismos como antagonistas de SSTR5**

(30) Prioridad:

14.03.2013 JP 2013052482

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.08.2017

(73) Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

(72) Inventor/es:

KASAI, SHIZUO;
OGINO, MASAKI;
MIZOJIRI, RYO;
YAMASAKI, TAKESHI;
HIROSE, HIDEKI;
TAKAKURA, NOBUYUKI;
YAMASHITA, TOHRU;
MORIMOTO, SACHIE;
NAKAHATA, TAKASHI y
KINA, ASATO

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de espiro azetidina asoxazol y uso de los mismos como antagonistas de SSTR5

Campo técnico

La presente invención se relaciona con un compuesto heterocíclico, que tiene una acción antagonista contra el receptor de somatostatina subtipo 5 (que puede designarse en ocasiones simplemente como "SSTR5" en la presente memoria descriptiva), y es útil para el tratamiento, mejora o prevención de enfermedades o afecciones, tales como la diabetes melitus, resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad, arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y neuropatías.

Antecedentes de la invención

La diabetes melitus (DM) es una enfermedad en la que el nivel de azúcar en sangre (concentración de azúcar en la sangre) es patológicamente elevada debido a la falla en la segregación de insulina o la resistencia a la insulina, y se entiende que es un factor de riesgo de varias complicaciones graves. Se dice que la diabetes melitus se desarrolla debido a diversos factores ambientales (tales como la falta de ejercicio, ingesta excesiva de alimento y obesidad) implicados, en función de factores genéticos, y se espera que en el futuro, la cantidad de pacientes diabéticos aumentará a medida que aumente la cantidad de personas obesas. La diabetes melitus se clasifica en una diabetes melitus tipo 1 insulinodependiente (IDDM: Diabetes melitus insulinodependiente) y diabetes melitus tipo 2 no insulinodependiente, y una mayoría (aproximadamente 90 %) de pacientes con diabetes melitus se clasifican en la diabetes melitus tipo 2.

La diabetes melitus tipo 1 es una enfermedad en la que las células β que segregan insulina en los islotes de Langerhans en el páncreas mueren debido a diversos factores genéticos o factores adquiridos y la diabetes melitus tipo 2 es una enfermedad provocada por la reducción de la cantidad de insulina segregada en respuesta a la glucosa en las células β y una disminución en la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos (tales como el hígado, músculo y grasa).

Con respecto al tratamiento y la prevención relacionados con la diabetes melitus, también se ha llevado a cabo una terapia con fármacos, además de terapias con dietas y ejercicio.

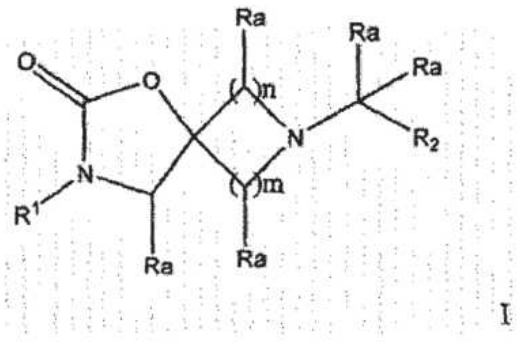
Los ejemplos de la terapia con fármacos típica en la presente incluyen terapias con fármacos en las que la insulina, los análogos de insulina, análogos de GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón), o similares, se administran de forma subcutánea, y las terapias con fármacos en los que se utiliza un agente hipoglicémico que puede administrarse oralmente. Los ejemplos del agente hipoglicémico que puede ser administrado oralmente incluyen agentes de sulfonilurea (fármacos SU) tales como glimepirida, agentes de biguanida (fármacos BG), tal como metformina; inhibidores de α-glucosidasa (fármacos αGI) tales como voglibosa y miglitol; derivados a base de tiazolidina (fármacos TZD), tales como pioglitazona; e inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV) tales como sitagliptina y algoliptina.

La somatostatina se distribuye ampliamente en el sistema nervioso central, tal como en el hipotálamo, los islotes de Langerhans en el páncreas, mucosa intestinal, o similares, y desempeña un papel importante en la motilidad gastrointestinal, segregación de jugo gástrico y regulación del metabolismo de glucosa o lípidos. En particular, in vivo, se conoce que la somatostatina lleva a cabo una acción inhibitoria en la producción o segregación de diversas hormonas, factores de proliferación y sustancias fisiológicamente activas. Los ejemplos de la hormona en la que la somatostatina lleva a cabo una acción inhibitoria incluye la hormona del crecimiento (GH), hormona estimulatoria de la tiroides (TSH), prolactina, insulina, glucagón, gastrina, secretina, PYY (péptido YY), GIP (polipéptido de inhibición gástrica), GLP-1, CCK (colecistoquinina), VIP (péptido intestinal vasoactivo) y oxintomodulina. Adicionalmente, la somatostatina también actúa como paracrina en los islotes de Langerhans en el páncreas o la mucosa del tracto digestivo, en el que 8 células se encuentran en contacto con células α y células β. Por este motivo, la somatostatina tiene varias funciones fisiológicas en el sistema endócrino, el sistema exócrino, el sistema nervioso o similares.

El receptor de somatostatina es uno de los subtipos de receptores acoplados a la proteína G de siete transmembranas, y se descubrieron 5 tipos de subtipos de los mismos, que se denominan STR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 y SSTR5, respectivamente (bibliografía no relacionada con patentes 1). Entre estos, el SSTR5 demostró estar implicado en la regulación de la secreción de insulina e incretinas (bibliografía no relacionada con patentes 2).

Por otro lado, en la bibliografía relacionada con patentes 1, se informó que el siguiente compuesto tiene una acción antagonista contra SSTR5.

[Quím. 1]



I

[en el que Ra se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-10} y un grupo alquilo C_{1-10} sustituido con un átomo de halógeno,

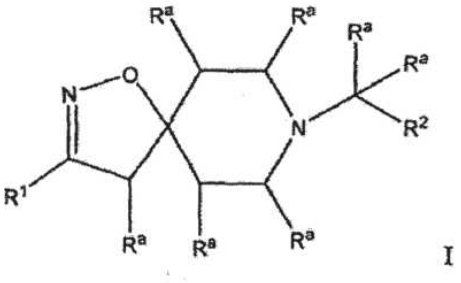
R^1 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un fenilo sustituido y un heterociclo sustituido,

R^2 se selecciona del grupo que consiste en un arilo sustituido y un heterociclo sustituido, y

n y m se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 1, 2 y 3.]

Adicionalmente, en la bibliografía relacionada con patentes 2, se informó que el siguiente compuesto tiene una acción antagonista contra SSTR5.

[Quím. 2]



I

[en el que Ra se selecciona independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-10} y un grupo alquilo C_{1-10} sustituido con un átomo de halógeno,

R^1 se selecciona del grupo que consiste en un fenilo sustituido y un heterociclo sustituido, y

R^2 se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo sustituido y un heterociclo sustituido].

Bibliografía relacionada con la técnica anterior

Bibliografía relacionada con patentes

[Bibliografía relacionada con patentes 1] n.º de publicación internacional 2012/024183 [Bibliografía relacionada con patentes 2] n.º de publicación internacional 2011/146324

Bibliografía no relacionada con patentes

[Bibliografía no relacionada con patentes 1] Patel YC: "Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes." J Endocrinol Invest 20:348-367,1997

[Bibliografía no relacionada con patentes 2] Chisholm C et ál.: "Somatostatin-28 regulates GLP-1 secretion via somatostatin receptor subtype 5 in rat intestinal cultures." Am J Physiol Endocrinol Metab 283: E311-317,2002

Compendio de la invención

Problemas que debe resolver la invención

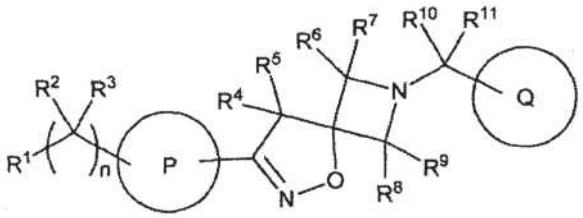
Existe una demanda de desarrollo de un compuesto que tiene una acción antagonística contra SSTR5 y es útil para

el tratamiento, mejora o prevención de enfermedades o afecciones, tales como diabetes melitus, resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad, arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y neuropatía.

Medios para resolver los problemas

Los inventores de la presente descubrieron que un compuesto representado por la siguiente fórmula:

[Quím. 3]



donde el anillo P es un anillo no aromático opcionalmente sustituido,

el anillo Q es un anillo de hidrocarburo aromático C_{6-14} opcionalmente sustituido o un heterociclo de 5 a 14 miembros sustituido,

R^1 es CO_2Ra en donde Ra es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-16},

R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6},

R^4 y R^5 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-10},

R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6},

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6}, y

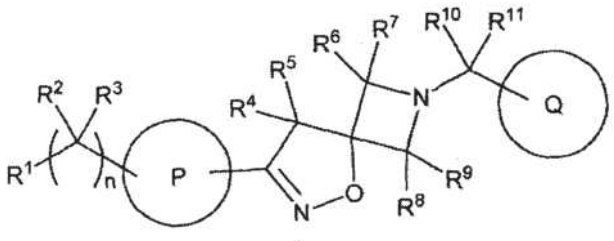
n es un número entero 0 a 2,

o una sal del mismo (al que puede hacerse referencia, en ocasiones, como un compuesto (I)) tiene una acción antagonística contra SSTR5 excelente, es útil para el tratamiento, mejora o prevención de enfermedades o afecciones, tales como diabetes melitus, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares y neuropatía y tiene una eficacia de fármaco excelente. En función de estos hallazgos, los inventores de la presente llevaron a cabo estudios extensivos y, como resultado, completaron la presente invención.

Es decir, la presente invención hace referencia a:

[1] un compuesto representado por la siguiente fórmula;

[Quím.4]



donde el anillo P es un anillo no aromático opcionalmente sustituido,

El anillo Q es un anillo de hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido C_{6-14} o un heterociclo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido,

R^1 es CO_2Ra en donde Ra es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6},

R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6},

R^4 y R^5 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-10},

R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6},

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6}, y

n es un número entero 0 a 2,

o una sal del mismo;

[2] el compuesto o una sal del mismo como se describe en [1], en donde el anillo P es piperidina o ciclohexano, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6},

[3] el compuesto o una sal del mismo como se describe en [1] o [2], en donde el anillo Q es benceno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (c) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente halogenado, (d) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y (e) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

[4] el compuesto o una sal del mismo como se describe en cualquiera de [1] a [3], en donde R^1 es CO_2H;

[5] el compuesto o una sal del mismocomo se describe en cualquiera de [1] a [4], donde R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son átomos de hidrógeno;

[6] el compuesto o una sal del mismocomo se describe en cualquiera de [1] a [5], en donde n es 0;

[7] el compuesto o una sal del mismocomo se describe en cualquiera de [1] a [6], en donde el anillo P es piperidina o ciclohexano, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6},

el anillo Q es

benceno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (c) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C_{3-10} halogenado, (d) un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros monocíclico no aromático opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y (e) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

R^1 es CO_2H,

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son átomos de hidrógeno, y

n es 0;

[8] el compuesto o una sal del mismocomo se describe en cualquiera de [1] a [7], en donde el anillo P es piperidina opcionalmente sustituida con un grupo alquilo C_{1-6},

el anillo Q es

benceno opcionalmente sustituido con 3 a 4 sustituyentes seleccionados de (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo cicloalquilo C_{3-10}, (c) un grupo alcoxi C_{1-6} y (d) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

R^1 es CO_2H,

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son átomos de hidrógeno, y

n es 0;

[9] ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]octa-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico o una sal del mismo;

[10] ácido 1-(2-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]octa-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico o una sal del mismo;

[11] ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]octa-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico o una sal del mismo;

[12] un agente farmacéutico que comprende el compuesto o la sal del mismocomo se describe en [1] y un portador farmacéuticamente aceptable;

[13] el agente farmacéutico como se describe en [12] para el uso como un antagonista del receptor de somatostatina 5;

[14] el agente farmacéutico como se describe en [12] para utilizar en la profilaxis o tratamiento de diabetes melitus;

[15] el compuesto o una sal del mismo como se describe en [1] para el uso en la prevención o tratamiento de diabetes melitus;

y similares.

Efecto de la invención

El compuesto (I) tiene una acción antagonística contra SSTR5 excelente, es útil para el tratamiento, mejora o prevención de enfermedades o afecciones, tales como diabetes melitus, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares y neuropatía, y tiene también una eficacia de fármaco excelente.

Descripción detallada de la invención

De aquí en adelante, se describirán en detalle las definiciones de los términos en la presente memoria descriptiva.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C_{1-6}" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen grupos alquilo C_{1-6} que tienen opcionalmente 1 a 7 átomos de halógeno y, preferiblemente, 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo y 6,6,6-trifluorohexilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquenilo C_{2-6}" incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-hexenilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquinilo C_{2-6}" incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 1-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y 4-metil-2-pentinilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C_{3-10}" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y adamantilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente halogenado" incluyen un grupo cicloalquilo C_{3-10} que tiene opcionalmente 1 a 7 átomos de halógeno y, preferiblemente, 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,3-difiuorociclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquenilo C_{3-10}" incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilo C_{6-14}" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquilo C_{7-16}" incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo y fenilpropilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C_{1-6}" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alcoxi C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 7 átomos de halógeno y preferiblemente 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquiloxi C_{3-10}" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquiltio C_{1-6}" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenados" incluyen un grupo alquiltio C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 7 átomos de halógeno y, preferiblemente, 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifiuorobutiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil-carbonilo C_{1-6}" incluyen acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 3-metilbutanoilo, 1-metilbutanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo y heptanoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil-carbonilo c_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquil-carbonilo C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 7 átomos de halógeno y, preferiblemente, 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo y hexanoilo.

En la presente especificación, los ejemplos del "grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6}" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentilooxicarbonilo y hexiloxicarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos de "grupo aril-carbonilo C_{6-14}" incluyen benzoilo, 1-naftoilo y 2-naftoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquil-carbonilo C_{7-16}" incluyen fenilacetilo y fenilpropionilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos de "grupo carbonilo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros" incluyen nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo, fuorilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos de "grupo carbonilo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros" incluyen morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo y pirrolidinilcarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil-carbamoilo mono o di-C_{1-6}" incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo y N-etil-N-metilcarbamoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquil-carbamoilo mono o di-C_{7-16}" incluyen bencilcarbamoilo y fenetilcarbamoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilsufonilo C_{1-6}" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 7 átomos de halógeno y, preferiblemente, 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilsulfonilo C_{6-14}" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "sustituyente" incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo opcionalmente sustituido (SH) y un grupo sililo opcionalmente sustituido.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidrocarburo" (que incluye un "grupo hidrocarburo" en el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido") incluye un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo cicloalquenilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14} y un grupo aralquilo C_{7-16}.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes A a continuación.

[Sustituyentes del grupo A]

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo nitro,

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo oxo,

(5) un grupo hidroxilo,

(6) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado,

(7) un grupo C_{6-14} ariloxi (por ejemplo, fenoxi y naftoxi),

(8) un grupo aralquiloxi C_{7-16} (por ejemplo, benciloxi),

(9) un grupo oxi heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxi),

(10) un grupo oxi heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfoliniloxi y piperidiniloxi),

(11) un grupo alquil-carboniloxi C_{1-16} (por ejemplo, acetoxi y propanoiloxi),

(12) un grupo aril-carboniloxi C_{6-14} (por ejemplo, benozoiloxi, 1-naftoiloxi y 2-naftoiloxi),

(13) un grupo alcoxi-carboniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi y butoxicarboniloxi),

(14) un grupo alquil-carbamoiloxi mono o di-C_{1-6} (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, dimetilcarbamoiloxi y dietilcarbamoiloxi),

(15) un grupo aril-carbamoiloxi C_{6-14} (por ejemplo, fenilcarbomiloxi y naftilcarbamoiloxi),

(16) un grupo carboniloxi heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi),

(17) un grupo carboniloxi heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarboniloxi y piperidinilcarboniloxi),

(18) un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} halogenado (por ejemplo, metilsulfoniloxi y trifluorometilsulfoniloxi),

(19) un grupo arilsulfoniloxi C_{6-14} sustituido opcionalmente con un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fenilsulfoniloxi y toluenosulfoniloxi),

(20) un grupo alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado,

(21) grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,

(22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,

(23) un grupo formilo,

(24) un grupo carboxilo,

(25) un grupo alquil-carbonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,

(26) un grupo aril-carbonilo C_{6-14},

(27) grupo carbonilo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,

(28) un grupo carbonilo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,

(29) un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6},

(30) un grupo ariloxi-carbonilo C_{6-14} (por ejemplo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo),

(31) un grupo aralquiloxi-carbonilo C_{7-16} (por ejemplo, benciloxicarbonilo y fenetiloxicarbonilo),

(32) un grupo carbamoilo,

(33) un grupo tiocarbamoilo,

(34) un grupo alquil-carbamoilo mono o di-C_{1-6}

(35) grupo aril-carbamoilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilcarbamoilo),

(36) un grupo carbamoilo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo y tienilcarbamoilo),

(37) un grupo carbamoilo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbamoilo y piperidinilcarbamoilo),

(38) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,

(39) un grupo arilsulfonilo C_{6-14},

(40) un grupo sulfonilo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo y tienilsulfonilo),

(41) un grupo alquilsulfinilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,

(42) un grupo arilsulfinilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo y 1-naftilsulfinilo),

(43) un grupo sulfinilo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfinilo y tienilsulfinilo),

(44) un grupo amino,

(45) un grupo alquilamino mono o di-C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino y N-etil-N-metilamino),

(46) un grupo arilamino mono o di-C_{6-14} (por ejemplo, fenilamino),

(47) un grupo amino heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino),

(48) un grupo aralquilamino C_{7-16} (por ejemplo, bencilamino),

(49) un grupo formilamino,

(50) un grupo alquil-carbonilamino C_{1-6} (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino y butanoilamino),

(51) a grupo amino (alquilo C_{1-6})(alquil-carbonilo C_{1-6}) (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino),

(52) un grupo aril-carbonilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilcarbonilamino y naftilcarbonilamino),

(53) grupo alcoxi-carbonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino y terc-butoxicarbonilamino),

(54) grupo aralquiloxi-carbonilamino C_{7-16} (por ejemplo, benciloxicarbonilamino),

(55) un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino y etilsulfonilamino),

(56) un grupo arilsulfonilamino C_{6-14} opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, fenilsulfonilamino y toluenosulfonilamino),

(57) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,

(58) un grupo alquenilo C_{2-6},

(59) un grupo C_{2-6} alquinilo,

(60) un grupo cicloalquilo C_{3-10},

(61) un grupo cicloalquenilo C_{3-10}, y

(62) un grupo arilo C_{6-14}.

La cantidad de sustituyentes en el "grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente" es, por ejemplo, 1 a 5 y, preferiblemente, 1 a 3. Si la cantidad de sustituyentes es 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico" (que incluye un "grupo heterocíclico" en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido") incluyen (i) un grupo heterocíclico aromático, (ii) un grupo heterocíclico no aromático y (iii) un grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros, cada uno de los cuales contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno

diferente de un átomo de carbono como un átomo que constituye un anillo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" (que incluye un "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno distintos de un átomo de carbono como un átomo que constituye un anillo.

Los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico aromático" incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocílicos de 5 a 6 miembros, tales como tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y triazinilo; y

grupos heterocíclicos aromáticos policíclicos (preferiblemente bi o tricíclicos) fusionados de 8 a 14 miembros, tales como benzotiofenilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotbiazolilo, benzisotiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopirazinilo, imidazopirimidinilo, tienopiximidinilo, fluropirimidinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, oxazolopiximidinilo, tiazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, nafto[2,3-b]tienilo, fenoxatiinilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" (que incluye un "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente de 4 a 10 miembros) que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno distintos de un átomo de carbono como un átomo que constituye un anillo.

Ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros, tales como aziridinilo, oxiranilo, tiranilo, azetidiniloo, oxetaniloo, tietaniloo, tetrahidrotieniloo, tetrahidrofuraniloo, pirroliniloo, pirrolidiniloo, imidazoliniloo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisoxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, azepinilo, oxepanilo, azocanilo y diazocanilo; y

grupos heterocíclicos no aromáticos policíclicos (preferiblemente bi o tricíclicos) fusionados de 9 a 14 miembros, tales como dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-quinolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzoazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrofenantridinilo, hexahidrofenotiazinilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidroftalazinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrocinolinilo, tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro-β-carbolinilo, tetrahidroacridinilo, tetrahidrofenazinilo, tetrahidrotioxantenilo y octahidroisoquinolilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico puenteados de 7 a 10 miembros" incluyen quinuclidinilo y 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno" incluyen los "grupos heterocíclicos", que contienen al menos un átomo de nitrógeno como un átomo que constituye un anillo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" incluye un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A.

La cantidad de sustituyentes en el "grupo heterocíclico sustituido opcionalmente" es, por ejemplo, 1 a 3. Si la cantidad de sustituyentes es 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo sulfino, un grupo sulfo, un grupo sulfamoilo y un grupo fosfono, cada uno de los cuales puede tener “1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo ciclolquenilo C_{3-10} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo aralquilo C_{7-16} , un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, cada uno de los cuales puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo carbamoilo".

Adicionalmente, los ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo hidrocarburo-sulfonilo, un grupo heterociclo-sulfonilo y un grupo heterociclo-sulfinilo.

En la presente, un grupo hidrocarburo-sulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo hidrocarburo, el grupo

heterociclo-sulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo heterocíclico, el grupo hidrocarburo-sulfinilo significa un grupo sulfinilo unido a un grupo hidrocarburo y el grupo heterociclo-sulfinilo significa un grupo sulfinilo unido a un grupo heterocíclico.

Los ejemplos preferibles de "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxilo, un grupo alquil-carbonilo C_{1-6}, un grupo alquenil-carbonilo C_{2-6} (p. ej., crotonoilo), un grupo cicloalquil-carbonilo C_{3-10} (p. ej., ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo y cicloheptanocarbonilo), un grupo cicloalquenilo-carbonilo C_{3-10} (p. ej., 2-ciclohexenocarbonilo), un grupo aril-carbonilo C_{6-14}, un grupo aralquilo-carbonilo C_{7-16}, un grupo carbonilo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbonilo heterocíclico no aromático de 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6}, un grupo ariloxi-carbonilo C_{6-14} (p. ej., feniloxicarbonil y naftiloxicarbonil), un grupo aralquiloxi-carbonilo C_{7-16} (p. ej., benciloxicarbonilo y fenetiloxicarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo alquil-carbamoilo mono o di-C_{1-6}, un grupo alquenil-carbamoilo mono o di-C_{2-6} (p. ej., dialilcarbamoilo), un grupo cicloalquil-carbamoilo mono- o di-C_{3-10} (p. ej., ciclopropilcarbamoilo), un grupo aril-carbamoilo mono o di-C_{6-14} (p. ej., fenilcarbamoilo), un grupo aralquil-carbamoilo mono o di-C_{7-16}, un grupo hetrocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo), un grupo tiocarbamoilo, un grupo alquil-tiocarbamoilo mono o di-C_{1-6} (p. ej., metiltiocarbamoilo y N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo alquenil-tiocarbamoilo mono o di-C_{2-6} (p. ej., dialiltiocarbamoilo), un grupo cicloalquil-tiocarbamoilo mono o di-C_{3-10} (p. ej., ciclopropiltiocarbamoil y ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo aril-tiocarbamoilo mono o di-C_{6-14} (p. ej., feniltiocarbamoilo), un grupo aralquil-tiocarbamoilo mono o di-C_{7-16} (p. ej., benciltiocarbamoilo y fenetiltiocarbamoilo), un grupo heterocicliltiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridiltiocarbamoilo), un grupo sulfino, un grupo alquilsulfinilo C_{1-6} (p. ej., metilsulfinilo y etilsulfinilo), un grupo sulfo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6}, un grupo arilsulfonilo C_{6-14}, un grupo fosfono y un grupo alquilfosfono mono o di-C_{1-6} (p. ej., dimetilfosfono, dietilfosfono, diisopropilfosfono y dibutilfosfono).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" incluyen grupos amino, cada uno tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo alquil-carbonilo C_{1-6}, un grupo aril-carbonilo C_{6-14}, un grupo aralquil-carbonilo C_{7-16}, un grupo carbonilo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbonilo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6}, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo alquil-carbamoilo mono o di-C_{1-6}, un grupo aralquil-carbamoilo mono o di-C_{7-16}, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6}, y un grupo arilsulfonilo C_{6-14}, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes del grupo de sustituyentes A.

Los ejemplos preferibles del grupo amino opcionalmente sustituido incluyen un grupo amino, un grupo amino mono o di-(alquil C_{1-6} opcionalmente halogenado) (p. ej., metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo alquenilamino mono o di-C_{2-6} (p. ej., dialilamino), un grupo cicloalquilamino mono o di-C_{3-10} (p. ej., ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo arilamino mono o di-C_{6-14} (p. ej., fenilamino), un grupo aralquilamino mono o di-C_{7-16} (p. ej., bencilamino, dibencilamino), un grupo mono o di-(alquil-carbonil C_{1-6} opcionalmente halogenado)amino (p. ej., acetilamino, propionilamino), un grupo amino mono o di-(aril-carbonilo C_{6-14}) (p. ej., benzoilamino), un grupo mono o di(aralquil-carbonilo C_{7-16})amino (p. ej., bencilcarbonilamino), un grupo amino mono o di-(carbonilo heterocíclico aromático 5 a 14 miembros) (p. ej., nicotinoilarnino, isonicotinoilamino), un grupo amino mono o di-(carbonilo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros) (p. ej., piperidinilcarbonilamino), un grupo amino mono o di-(alcoxi-carbonilo C_{1-6}) (p. ej., terc-butoxicarbonilamino), un grupo amino heterocíclico aromático de 5 a 14 de miembros (p. ej., piridilamino), grupo carbamoilamino, un grupo amino (mono o di-alquil-carbamoilo C_{1-6}) (p. ej., metilcarbamoilamino), un grupo amino (mono o di-aralquil-carbamoilo C_{7-16}) (p. ej., bencilcarbamoilamino), un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} (p. ej., metilsulfonilamino y etilsulfonilamino), un grupo arilsulfonilamino C_{6-14} (p. ej., fenilsulfonilamino), un grupo amino (alquilo C_{1-6})(alquil-carbonilo C_{1-6}) (p. ej., N-acetil-N-metilamino) y un grupo amino (alquilo C_{1-6})(aril-carnonilo C_{6-14}) (p. ej., N-benzoil-N-metilamino).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen grupos carbamoilo, cada uno tiene opcionalmente “1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo alquil-carbonilo C_{1-6}, un grupo arilo-carbonilo C_{6-14}, un grupo aralquil-carbonilo C_{7-16}, un grupo carbonilo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbonilo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6}, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo-carbamoilo mono o di-C_{1-6}, un grupo aralquil-carbamoilo mono o di-C_{7-16}, cada uno de los cuales tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes del grupo de sustituyentes A”.

Los ejemplos preferibles del grupo carbamoilo opcionalmente sustituidos incluyen un grupo carbamoilo, un grupo alquil-carbamoilo mono o di-C_{2-6} (por ejemplo, dialilcarbamoil), un grupo cicloalquil-carbamoilo mono o di-C_{3-10}(por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo y ciclohexilcarbamoilo), un grupo aril-carbamoilo mono o di-C_{6-14} (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo aralquil-carbamoilo mono o di-C_{7-16}, un grupo alquil-carbonilcarbamoilo mono o di-C_{6-14} (por ejemplo, acetilcarbamoilo y propionilcarbamoilo), un grupo aril-carbonilcarbamoilo mono o di-C_{6-14} (por ejemplo, benzoilcarbamoilo) y un grupo carbamoilo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo tiocarbamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo

alquenilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16} , un grupo alquil-carbonilo C_{1-6}, un grupo aril-carbonilo C_{6-14}, un grupo aralquilo-carbonilo C_{7-16}, un grupo carbonilo heterocíclico aromático 5 a 14 miembros, un grupo carbonilo heterocícico no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6}, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo alquil-carbamoilo mono o di-C_{1-6}, cada uno tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferibles del grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tiocarbamoilo, un grupo alquil-tiocarbamoilo mono o di-C_{1-6} (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, dimetiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo y N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo alquenilo-tiocarbamoilo mono o di-C_{2-6}, un grupo cicloalquil-tiocarbamoilo mono o di-C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo y ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo aril-tiocarbamoilo mono o di-C_{6-14} (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), a grupo aralquil-tiocarbamoilo mono o di-C_{7-16} (por ejemplo, benciltiocarbamoilo y fenetiltiocarbamoilo), un grupo alquil-carbonil-tiocarbamoilo mono o di-C_{1-6} (por ejemplo, acetiltiocarbamoilo y propioniltiocarbamoilo), un grupo aril-carbonil-tiocarbamoilo mono o di-C_{6-14} (por ejemplo, benzoiltiocarbamoilo), y un grupo heterociclictiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo de sulfamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo, un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo alquil-carbonilo C_{1-6}, un grupo aril-carbonilo C_{6-14}, un grupo aralquilo-carbonilo C_{7-16}, un grupo aralquil-carbonilo, un grupo carbonilo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbonilo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6}, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo alquil-carbamoilo mono o di-C_{1-6}, y un grupo aralquil-carbamoilo mono o di-C_{7-16}, cada uno tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionada del grupo de sustituyentes A".

Los ejemplos preferibles del grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfamoilo, un grupo alquil-sulfamoilo mono o di-C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo y N-etil-N-metilsulfamoilo), un grupo alquenil-sulfamoilo mono o di-C_{2-6} (por ejemplo, dialilsulfamoilo), un grupo cicloalquil-sulfamoilo mono o di-C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilsulfamoilo y ciclohexilsulfamoilo), un grupo aril-sulfamoilo mono o di-C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfamoilo), un grupo aralquil-sulfamoilo mono o di-C_{7-16} (por ejemplo, bencilsulfamoilo y fenetilsulfamoilo), un grupo alquil-carbonil-sulfamoilo mono o di-C_{1-6} (por ejemplo, acetilsulfamoilo y propionilsulfamoilo), a grupo aril-carbonil-sulfamoilo mono o di-C_{6-14} (por ejemplo, benzoilsulfamoilo) y un grupo sulfamoilo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfamoilo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos de "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidroxilo que tiene opcionalmente "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo alquil-carbonilo C_{1-6}, un grupo aril-carbonilo C_{6-14} , un grupo aralquil-carbonilo C_{7-16}, un grupo carbonil heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbonilo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6}, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grup alquil-carbamoilo mono o di-C_{1-6}, un grupo aralquil-carbamoilo mono o di-C_{7-16}, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} y un grupo arilsulfonilo C_{6-14}, cada uno tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionado del grupo sustituyente A".

Los ejemplos preferibles del grupo hidroxilo sustituido opcionalmente incluyen un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo alqueniloxi C_{2-6} (por ejemplo, aliloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi y 3-hexeniloxi), un grupo cicloalquiloxi C_{3-10} (por ejemplo, ciclohexiloxi), un grupo ariloxi C_{6-14} (por ejemplo, fenoxi y naftiloxi), un grupo aralquiloxi C_{7-16} (por ejemplo, benciloxi y fenetiloxi), un grupo alquil-carboniloxi C_{1-6} (por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi y pivaloiloxi), un grupo C_{6-14} aril-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi), un grupo aralquil-carboniloxi C_{7-16} (por ejemplo, bencilcarboniloxi), un grupo carboniloxi heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi), un grupo carboniloxi heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarboniloxi), un grupo alcoxi-carboniloxi C_{1-6} (por ejemplo, terc-butoxicarboniloxi), un grupo oxi heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoiloxi, un grupo alquil-carbamoiloxi C_{1-6} (por ejemplo, metilcarbamoiloxi), un grupo aralquil-carbamoiloxi C_{7-16} (por ejemplo, bencilcarbamoiloxi), un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) y un grupo arilsulfoniloxi C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfoniloxi).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sulfanilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfanilo que tiene opcionalmente "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10} , un grupo arilo C_{6-14} , un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo alquil-carbonilo C_{1-6}, un grupo aril-carbonilo C_{6-14} y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A" y un grupo sulfanilo halogenado.

Los ejemplos preferibles del grupo sulfanilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfanilo, un grupo alquiltio C_{1-6} , un grupo alqueniltio C_{2-6} (p. ej., un grupo aliltio, 2-buteniltio, 1-penteniltio y 3-hexeniltio), C3-iocicloalquiltio (p. ej., ciclohexiltio), un grupo ariltio C_{6-14} (p. ej., feniltio y naftiltio), un grupo aralquiltio C_{7-16} (p. ej., benciltio y fenetiltio), un grupo alquil-carboniltio C_{1-6} (p. ej., acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio y pivaloiltio), un grupo aril-carboniltio C_{6-14} (p. ej., benzoiltio), un grupo heterociclictio aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridiltio) y un grupo tio halogenado (p. ej., pentafluorotio).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sililo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sililo que tiene opcionalmente "1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14} y un grupo aralquilo C_{7-16}, cada uno tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyentes A".

Los ejemplos preferibles del grupo sililo opcionalmente sustituido incluye un grupo alquilsililo tri-C_{1-6} (por ejemplo, trimetilsililo y terc-butil(dimetil)sililo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "anillo de hidrocarburo" incluye un anillo de hidrocarburo C_{6-14} aromático, un cicloalcano C_{3-10}, y cicloalqueno C_{3-10}. En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "anillo de hidrocarburo aromático C_{6-14} incluyen benceno y naftaleno.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “cicloalcano C_{3-10}” incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “cicloalqueno C_{3-10}” incluye ciclopropano, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo" incluyen un heterociclo aromático y un heterociclo no aromático, cada uno de los cuales contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno diferente de un átomo de carbono como un átomo que constituye un anillo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo aromático" incluyen un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno distintos de un átomo de carbono como un átomo que constituye un anillo. Los ejemplos preferibles del "heterociclo aromático" incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros, tales como tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol, tetrazol y triazina; y

heterociclos aromáticos policíclicos (preferiblemente bi o tricíclicos) de 8 a 14 miembros, tales como benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, benzotriazol, imidazopiridina, tienopiridina, furopiridina, pirrolopiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazopirazina, intidazopirimidina, tienopirimidina, furopirimidina, pirrolopirimidina, pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, tiazolopirimidina, pirazolopirimidina, pirazolotriazina, nafto[2,3-b]tiofeno, fenoxatin, indolina, isoindolina, 1H-indazol, purina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, carbazol, β-carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, fenotiazina y fenoxazina.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo no aromático" incluyen un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente de 4 a 10 miembros) que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno distintos de un átomo de carbono como un átomo que constituye un anillo. Los ejemplos preferibles del "heterociclo no aromático" incluyen heterociclos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros, tales como aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, oxazolina, oxazolidina, pirazolina, pirazolidina, tiazolina, tiazolidina, tetrahidroisotiazol, tetrahidrooxazol, tetrahidroisoxazol, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, dihidrotiopiran, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, dihidropiran, tetrahidropiran, tetrahidrotiopiran, morfolina, tiomorfolina, azepano, diazepano, azepina, azocano, diazocano y oxepano; y

heterociclos no aromáticos policíclicos (preferiblemente bi o tricíclicos) de 9 a 14 miembros tales como dihidrobenzofurano, dihidrobenzimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzisotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofeno, tetrahidioisoquinolina, tetrahidroquinolina, 4H-quinolidina, indolina, isoindolina, tetrahidrotieno[2,3-c]piridina, tetrahidrobenzoazepina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidrofenantridina, hexahidrofenotiazina, hexahidrofenoxazina, tetrahidroftalazina, tetrahidronaftiridina, tetrahidroquinazolina, tetrahidrocinnolina, tetrahidrocarbazol, tetrahidro-β-carbolina, tetrahidroacridina, tetrahidrofenazina, tetrahidrotioxanteno y octahidroisoquinolina.

En la memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo que contienen nitrógeno" incluyen los "heterociclos" que contienen al menos un átomo de nitrógeno como un átomo que constituye un anillo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “anillo no aromático” incluyen el “cicloalqueno C_{3-10}", el “cicloalqueno C_{3-10}”, y el “heterociclo no aromático”, que son heterociclos no aromáticos de 4 a 10 miembros.

Los ejemplos preferibles del "cicloalcano C_{3-10}" incluye ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano y adamantano.

Los ejemplos preferibles del “cicloalqueno C_{3-10}” incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.

Los ejemplos preferibles del "heterociclo no aromático de 4 a 10 miembros" incluyen heterociclos no aromáticos monocíclicos de 4 a 8 miembros, tales como tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, oxazolina, oxazolidina, pirazolina, pirazolidina, tiazolina, tiazolidina, tetrahidroisotiazol, tetrahidrooxazol, tetrahidroisoxazol, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, dihidrotiopiran, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, dihidropiran, tetrahidropiran, tetrahidrotiopiran, morfolina, tiomorfolina, azepano, diazepano, azetidina, azepano, azepina, azocano, diazocano, y oxepano; y

heterociclos no aromáticos bicíclicos de 9 a 10 miembros tales como dihidrobenzofurano, dihidrobenzimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzisotiazol, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, 4H-quinolidina, indolina, isoindolina, tetrahidrotieno[2,3-c]piridina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidroftalazina, tetrahidronaftiridina, tetrahidroquinazolina, tetrahidrocinnolina y octahidroisoquinolina.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo de 5 a 14 miembros" incluyen los "heterociclos aromáticos" que son "heterociclos aromáticos de 5 a 14 miembros" y los "heterociclos no aromáticos", que son un heterociclo no aromático de 5 a 14 miembros.

Los ejemplos preferibles del "heterociclo aromático de 5 a 14 miembros" incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros, tales como tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, triazol, tetrazol y triazina; y

heterociclos aromáticos policíclicos (preferiblemente bi o tricíclicos) de 8 a 14 miembros tales como benzotiopene, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, benzotriazol, imidazopiridina, tienopiridina, furopiridina, pirrolopiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazopirazina, imidazopirimidina, tienopirimidina, furopirimidina, pirrolopirimidina, pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, tiazolopirimidina, pirazolopirimidina, pirazolotriazina, pirazolotiazol, napto[2,3-b]tiopeno, penoxatiina, indolina, isoindolina, indol, indolina, 1H-indazol, purina, isoquinolina, quinolina, ptalazina, naptiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, carbazol, β-carbolina, penantridina, acridina, penazina, penolhiazina y penoxazina.

Los ejemplos preferibles del "heterociclo no aromático de 5 a 14 miembros" incluyen heterociclos no aromáticos monocíclicos de 5 a 8 miembros, tales como tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, oxazolina, oxazolidina, pirazolina, pirazolidina, tiazolina, tiazolidina, tetrahidroisotiazol, tetrahidrooxazol, tetrahidroisoxazol, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, dihidrotiopiran, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, dihidropiran, tetrahidropiran, tetrahidrotiopiran, morfolina, tiomorfolina, azepano, diazepano, azetidina, azepano, azepina, azocano, diazocano, y oxepano; y

heterociclos no aromáticos policíclicos (preferiblemente, bi o tricíclicos) fusionados de 9 a 14 miembros, tales como dihidrobenzofurano, dihidrobenzimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzothiazol, dihidrobenzisotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofeno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, 4H-quinolidina, indolina, isoindolina, tetrahidrotieno [2,3-c]piridina, tetrahidrobenzoazepina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidrofenantridina, hexahidrofenotiazina, hexahidrofenoxazina, tetrahidroftalazina, tetrahidronaftiridina, tetrahidroquinazolina, tetrahidrocinolina, tetrahidrocarbazol, tetrahidro-β-carbolina, tetrahidroacridina, tetrahidrofenazina, tetrahidrothioxanteno y octahidroisoquinolina.

De aquí en adelante, se describirán en más detalle las definiciones de los respectivos símbolos en el compuesto (I).

El anillo P es un anillo no aromático opcionalmente sustituido.

El "anillo no aromático" en el anillo no aromático opcionalmente sustituido" representado por el anillo P es preferiblemente un cicloalcano C_{3-10} o un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros.

En la presente, como el cicloalcano, se prefieren ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano y biciclo[2.2.2]octano C_{3-10}. Adicionalmente, en el caso donde el ringo P es un cicloalcano C_{4-10} bicíclico opcionalmente sustituido, dos átomos de carbono en la posición de cabeza de puente del biciclo se encuentran preferiblemente unidos a un grupo R^1-$(CR^2R^3)_{n-}$ y un anillo de isoxazolina.

En este caso, como el heterociclo no aromático que contienen nitrógeno de 4 a 8 miembros, se prefieren azetidina, pirrolidina, piperidina y azepano, y son más preferibles azetidina, pirrolidina y piperidina. Los ejemplos específicos preferibles del heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros es piperidina.

En el caso donde el anillo P es un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, el átomo de nitrógeno que constituye el heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros se encuentra preferiblemente unido a un anillo de isoxazolina.

El "anillo no aromático" en el "anillo no aromático opcionalmente sustituido" representado por el anillo P es más preferiblemente piperidina, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, azetidina o pirrolidina, y preferiblemente de forma particular piperidina o ciclohexano. Los ejemplos específicos preferibles del "anillo no aromático" en el "anillo no aromático opcionalmente sustituido" representado por el anillo P es piperidina.

El "anillo no aromático" en el "anillo no aromático opcionalmente sustituido" representado por el anillo P puede tener 1 a 5 y, preferiblemente, 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Si existen 2 o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. En el caso donde el anillo no aromático tiene un sustituyente, el átomo de carbono unido a un grupo R^1-$(CR^2R^3)_n$- se encuentra preferiblemente sustituido.

Dicho sustituyente es preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo), un átomo de halógeno (preferiblemente, flúor), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente, metoxi), un grupo aralquilo C_{7-16} (preferiblemente, bencilo) y más preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente, metilo o etilo).

El anillo P es preferiblemente un cicloalcano C_{3-10} o un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido.

El anillo P es más preferiblemente piperidina, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, azetidina o pirrolidina, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido.

Los ejemplos específicos preferibles de anillo P incluye piperidina, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, azetidino o pirrolidina, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo), un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi) y un grupo aralquilo C_{7-16} (preferiblemente, bencilo).

Los ejemplos específicos preferibles del anillo P incluyen piperidina o ciclohexano, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo).

Los ejemplos específicos más preferibles del anillo P incluyen piperidina opcionalmente sustituida con un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo).

Adicionalmente, en el caso donde el anillo P es piperidina, el átomo de nitrógeno en la piperidina se encuentra preferiblemente unida a un anillo de isoxazolina y el átomo de carbono en la posición 4 se encuentra preferiblemente unido a un grupo R^1-$(CR^2R^3)_n$-.

En otra realización, los ejemplos específicos preferibles del anillo P incluyen piperidina sustituida con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente, metilo o etilo), un átomo de halógeno (preferiblemente, flúor), un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi) y un grupo aralquilo C_{7-16} (preferiblemente bencilo).

El anillo Q es un anillo de hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido C_{6-14} o un heterociclo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido.

El "anillo de hidrocarburo C_{6-14} aromático" en el "anillo de hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido" representado por el anillo Q es preferiblemente benceno.

El "anillo de hidrocarburo aromático C_{6-14}" en el "anillo de hidrocarburo C_{6-14} aromático opcionalmente sustituido" representado por el anillo Q puede tener 1 a 5 sustituyentes, preferiblemente 1 a 3 sustituyentes, y más preferiblemente 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Si existen 2 o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

En otra realización, el "anillo de hidrocarburo aromático C_{6-14}" en el "anillo de hidrocarburo C_{6-14} aromático opcionalmente sustituido" representado por el anillo Q puede tener 1 a 5 sustituyentes, preferiblemente 1 a 5 sustituyentes, preferiblemente 3 a 4 sustituyentes, y más preferiblemente 4 sustituyentes en posiciones sustituibles. Si existen 2 o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Dicho sustituyente es preferiblemente ciano, un átomo de halógeno (preferiblemente flúor, cloro, bromo o yodo), un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo opcionalmente sustituido (preferiblemente metilo, etilo o propilo), un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido (preferiblemente ciclopropilo o ciclobutilo), un grupo alcoxi opcionalmente sustituido (preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi), un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido (preferiblemente morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o azetidinilo), un grupo ariloxi C_{6-14} opcionalmente sustituido (preferiblemente, fenoxi), un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido (preferiblemente, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, piridinilo o tienilo), un grupo cicloalquiloxi C_{3-10} (preferiblemente ciclopentiloxi), un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (preferiblemente fenilo) o un grupo cicloalquenilo C_{3-10} (preferiblemente ciclohexenilo).

Dicho sustituyente es más preferiblemente ciano, un átomo de halógeno (preferiblemente flúor, cloro, bromo o yodo), un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo (preferiblemente metilo, etilo o propilo) opcionalmente sustituido con un o más átomos de halógeno (preferiblemente flúor), un grupo cicloalquilo C_{3-10} (preferiblemente ciclopropilo o ciclobutilo) opcionalmente sustituido con uno más átomos de halógeno (preferiblemente flúor), un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno (preferiblemente flúor), un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido (preferiblemente morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o azetidinilo), un grupo ariloxi C_{6-}

$_{14}$ opcionalmente sustituido (preferiblemente, fenoxi), un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido (preferiblemente, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, piridinilo o tienilo), un grupo cicloalquiloxi C_{3-10} (preferiblemente, ciclopentiloxi), un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (preferiblemente, fenilo) o un grupo cicloalquenilo C_{3-10} (preferiblemente, ciclohexenilo).

En la presente, el sustituyente en el grupo hidroxilo opcionalmente sustituido es preferiblemente un grupo heterocíclico no aromático y más preferiblemente un oxetanilo.

En la presente, el "grupo alquilo C_{1-6}" del grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido puede tener 1 a 5 sustituyentes, y preferiblemente 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Si existen 2 o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Dicho sustituyente es preferiblemente un átomo de halógeno (preferiblemente, flúor), un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi (preferiblemente metoxi).

En la presente, el "grupo cicloalquilo C_{3-10}" del grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido puede tener 1 a 5 sustituyentes, y preferiblemente 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Si existen 2 o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Dicho sustituyente es preferiblemente un átomo de halógeno (preferiblemente, flúor), un grupo hidroxilo, un grupo alquilo (preferiblemente metilo) o un grupo alcoxi C_{1-6}) (preferiblemente, metoxi).

En la presente, el "grupo alcoxi C_{1-6}" del grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido puede tener 1 a 5 sustituyentes, y preferiblemente 1 a 3 sustituyentes. Si existen 2 o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Dicho sustituyente es preferiblemente un átomo de halógeno (preferiblemente flúor), un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi o etoxi), un grupo alquilsulfonilo (preferiblemente metilsulfonilo), un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo), un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente halogenado (preferiblemente ciclopropilo, 1-fluorociclopropil o 2,2-difluorociclopropilo) o un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido (preferiblemente 5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-ilo).

En la presente, el "grupo heterocíclico no aromático" del grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido puede tener 1 a 5 sustituyentes, y preferiblemente 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Si existen 2 o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Dicho sustituyente es preferiblemente un átomo halógeno (preferiblemente flúor), un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (preferiblemente 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo).

En la presente, un "grupo ariloxi C_{6-14}" del grupo ariloxi C_{6-14} opcionalmente sustituido puede tener 1 a 5 sustituyentes, y preferiblemente 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Si existen 2 o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Dicho sustituyente es preferiblemente un átomo de halógeno (preferiblemente flúor).

En la presente, el "grupo heterocíclico aromático" del grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido puede tener 1 a 5 sustituyentes, y preferiblemente 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Si existen 2 o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Dicho sustituyente es preferiblemente un átomo de halógeno (preferiblemente flúor o cloro), un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (preferiblemente metilo o trifluorometilo) o un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi).

En la presente, el "grupo arilo C_{6-14}" del grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido puede tener 1 a 5 sustituyentes, y preferiblemente 1 a 3 sustituyentes, en posiciones sustituibles. Si existen 2 o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Dicho sustituyente es preferiblemente un átomo de halógeno (preferiblemente flúor o cloro), ciano, un grupo alquilo opcionalmente sustituido (preferiblemente metilo, trifluorometilo o metoximetilo), un grupo cicloalquilo C_{3-10} (preferiblemente ciclopropilo), un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi, etoxi, metoxietoxi, benciloxi, ciclopropilmetoxi o 3,3,3-trifluoropropoxi), un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (preferiblemente metilsulfonilo) o un grupo amino opcionalmente sustituido (preferiblemente dimetilamino).

El sustituyente que está contenido en el "anillo de hidrocarburo C_{6-14} aromático" en el "anillo de hidrocarburo C_{6-14} aromático opcionalmente sustituido" representado por un anillo Q es más preferiblemente (a) un átomo de halógeno (preferiblemente, fluor, cloro, bromo o yodo), (b) a grupo cicloalquilo C_{3-10} (preferiblemente ciclopropilo o ciclobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (c) un grupo alcoxi (preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi) sustituido opcionalmente con un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente halogenado, (d) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente morfolinilo), tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o azetidinilo) sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno, o (e) un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo) sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno.

En otra realización, el sustituyente contenido en el "anillo de hidrocarburo C_{6-14} aromático" en el "anillo de hidrocarburo C_{6-14} aromático" representado por el anillo Q es más preferiblemente

(a) un átomo de halógeno (preferiblemente fluor, cloro, bromo o yodo);

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (fluor, cloro, bromo o yodo), un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente, metoxi), un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo);

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionado de un átomo de halógeno (preferiblemente flúor), un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente halogenado (preferiblemente ciclopropilo o difluorociclopropilo), un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi o etoxi), un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo), un grupo heterocíclico C_{6-14} (preferiblemente 5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-ilo) y un grupo alquilsulfonilo (preferiblemente metanosulfonilo);

(d) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiomorofolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo o tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo halógeno (preferiblemente, flúor) y un grupo alquilo C_{1-6} halogenado (preferiblemente pentafluoropropilo);

(e) un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (preferiblemente, flúor, cloro), un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo), un grupo alquilo C_{1-6} halogenado (preferiblemente trifluorometilo), un grupo amino opcionalmente sustituido (preferiblemente dimetilamino), un grupo ciano, un grupo alquilsulfonil C_{1-6} (preferiblemente metanosulfonilo); un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi) opcionalmente sustituido con un grupo arilo (preferiblemente fenilo) o un átomo de halógeno (preferiblemente flúor) y un grupo cicloalquilo C_{3-6} (preferiblemente ciclopropilo);

(f) un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo, etilo, propilo o isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (preferiblemente flúor), un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente halogenado y un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi);

(g) un grupo ariloxi C_{6-14} (preferiblemente fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo halógeno (preferiblemente flúor);

(h) un grupo heterocíclico (preferiblemente piridilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiofenilo o pirimidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (preferiblemente metilo o trifluorometilo), un átomo de halógeno (preferiblemente flúor o cloro); y

(i) un grupo cicloalquiloxi C_{3-10} (preferiblemente, ciclopentilo),

(j) un grupo cicloalquenilo C_{3-10} (preferiblemente ciclohex-1-en-1-ilo).

El "heterociclo de 5 a 14 miembros" en el "heterociclo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido" representado por el anillo Q es preferiblemente tiofeno, tiazol, pirazol, piridina, indol, pirazolotiazol, benzofurano o dihidrobenzofurano.

El "heterociclo de 5 a 14 miembros" en el "heterociclo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido" representado por el anillo Q puede tener 1 a 5 sustituyentes, preferiblemente 1 a 3 sustituyentes, y más preferiblemente 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Si existen 2 o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

En otra realización, el "heterociclo de 5 a 14 miembros" en el "heterociclo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido" representado por el anillo Q puede tener 1 a 5 sustituyentes, preferiblemente 3 a 4 sustituyentes, y más preferiblemente 4 sustituyentes en posiciones sustituibles. Si existen 2 o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Dicho sustituyente es preferiblemente un átomo de halógeno (preferiblemente cloro o bromo), un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo, etilo o isopropilo), a grupo cicloalquilo C_{3-10} (preferiblemente ciclopropilo), un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi o etoxi), un grupo heterocíclico aromático (preferiblemente piridinilo), un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (preferiblemente fenilo), un grupo aralquilo C_{7-16} (preferiblemente bencilo) o un grupo amino opcionalmente sustituido.

En la presente, el "grupo alcoxi C_{1-6}" del grupo alcoxi opcionalmente sustituido puede tener 1 a 5 sustituyentes y, preferiblemente, 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Si existen 2 o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Dicho sustituyente es preferiblemente un átomo de halógeno (preferiblemente flúor).

En la presente, un "grupo arilo C_{6-14}" del grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido puede tener 1 a 5 sustituyentes, y preferiblemente 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Si existen 2 o más sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Dicho sustituyente es preferiblemente un átomo de halógeno (preferiblemente flúor).

En la presente, el "grupo amino" del grupo amino opcionalmente sustituido puede tener 1 o 2 sustituyentes en posiciones sustituibles. En el caso donde existen 2 sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o

diferentes entre sí. Dicho sustituyente es preferiblemente un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo).

En otra realización, el sustituyente que está contenido en el "heterociclo de 5 a 14 miembros" en el heterociclo 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido" representado por el anillo Q es más preferiblemente

(a) un átomo de halógeno (preferiblemente, cloro o bromo);

(b) un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo, etilo o isopropilo),

(c) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (preferiblemente ciclopropilo),

(d) un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi o etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (preferiblemente flúor) un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo),

(e) un grupo heterocíclico aromático (preferiblemente piridilo),

(f) un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (preferiblemente flúor);

(g) un grupo aralquilo C_{7-16} (preferiblemente bencilo),

(h) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo),

(i) un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido con un grupo arilo C_{6-14} halogenado (preferiblemente 4-fluorofenilo).

El anillo Q es preferiblemente benceno, tiofeno, tiazol, pirazol, piridina, indol, pirazolotiazol, benzofurano o dihidrobenzofurano, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido.

Los ejemplos específicos preferibles del anillo Q incluyen:

(1) benceno opcionalmente sustituido con 1 a 4 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes, seleccionados de ciano, un átomo de halógeno (preferiblemente flúor, cloro, bromo o yodo), un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (preferiblemente metilo, etilo, propilo, trifluorometilo o pentafluoroetilo), un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido (preferiblemente ciclopropilo o ciclobutilo), un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi), un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido (preferiblemente morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o azetidinilo), un grupo ariloxi C_{6-14} opcionalmente sustituido (preferiblemente fenoxi), un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido (preferiblemente pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, piridinilo o tienilo), un grupo cicloalquiloxi C_{3-10} (preferiblemente ciclopentiloxi), un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (preferiblemente fenilo) y un grupo cicloalquenilo C_{3-10} (preferiblemente ciclohexenilo), o

(2) tiofeno, tiazol, pirazol, piridina, indol, pirazolotiazol, benzofurano o dhidrobenzofurano, cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (preferiblemente cloro o bromo), un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente cloro o bromo), un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo, etilo o isopropilo), un grupo cicloalquilo C_{3-10} (preferiblemente ciclopropilo), un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido (preferiblemente metoxi o etoxi), un heterociclo aromático (preferiblemente piridina), un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (preferiblemente fenilo), un grupo aralquilo C_{7-16} (preferiblemente bencilo), un grupo amino opcionalmente sustituido.

Ejemplos específicos más preferibles del anillo Q incluyen benceno opcionalmente sustituido con 1 a 4 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (a) un átomo de halógeno (preferiblemente flúor, cloro, bromo o yodo), (b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (preferiblemente ciclopropilo o ciclobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (c) un grupo alcoxi (preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi) opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente halogenado, (d) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 (preferiblemente morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o azetidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y (e) un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

Ejemplos específicos más preferibles de un anillo Q incluyen benceno opcionalmente sustituido con 3 a 4 sustituyentes seleccionados de (a) un átomo de halógeno (preferiblemente flúor o cloro), (b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (preferiblemente ciclopropilo), (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metilo o etoxi y (d) un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente flúor).

R^1 es CO_2Ra (en el que Ra es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}). En la presente, Ra es preferiblemente un átomo de hidrógeno metilo o etilo.

R^1 es preferiblemente CO_2H, CO_2CH_3, o $CO_2CH_2CH_3$.

R^1 es más preferiblemente un CO_2H.

R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6}.

R^2 y R^3 son preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^4 y R^5 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, o un grupo cicloalquilo C_{3-10}. En la presente, el grupo alquilo C_{1-6} es preferiblemente metilo.

R^4 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o metilo.

R^5 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6}. En la presente, el grupo alquilo es preferiblemente metilo.

R^6 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o metilo.

R^7 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o metilo.

R^8 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^9 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6}.

R^{10} y R^{11} son preferiblemente un átomo de hidrógeno.

n es un número entero de 0 a 2.

n es preferiblemente 0.

Los ejemplos preferibles del compuesto (I) incluyen los compuestos a continuación.

[Compuesto A]

El compuesto (I), en el que el anillo P es piperidina, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, azetidina o pirrolidina, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo), un átomo de halógeno (preferiblemente flúor), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi), y un grupo aralquilo C_{7-16} (preferiblemente bencilo),

el anillo Q es

(1) benceno opcionalmente sustituido con 1 a 4 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes, seleccionados de ciano, un átomo de halógeno (preferiblemente flúor, cloro, bromo o yodo), un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (preferiblemente metilo, etilo, propilo, trifluorometilo o pentafluoroetilo), un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido (preferiblemente ciclopropilo o ciclobutilo), un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi), un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido (preferiblemente morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o azetidinilo), un grupo ariloxi C_{6-14} opcionalmente sustituido (preferiblemente fenoxi), un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido (preferiblemente pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, piridinilo o tienilo), un grupo cicloalquiloxi C_{3-10} (preferiblemente ciclopentiloxi), un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido (preferiblemente fenilo) y un grupo cicloalquenilo C_{3-10} (preferiblemente ciclohexenilo), o

(2) tiofeno, tiazol, pirazol, piridina, indol, pirazolotiazol, benzofurano o dihidrobenzofurano, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccioandos de un átomo de halógeno (preferiblemente cloro o bromo), a grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo, etilo, o isopropilo), un grupo cicloalquilo C_{3-10} (preferiblementeciclopropilo), un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido (preferiblemente metoxi o etoxi), un grupo heterocíclico aromático (preferiblemente piridilo), un grupo arilo C_{1-14} opcionalmente sustituido (preferiblemente fenilo), un grupo aralquilo C_{7-16} (preferiblemente bencilo), un grupo amino opcionalmente sustituido,

R^1 es CO_2H, CO_2CH_3 o $CO_2CH_2CH_3$,

R^4 es un átomo de hidrógeno o metilo,

R^5 es un átomo de hidrógeno,

R^6 es un átomo de hidrógeno o metilo,

R^7 es un átomo de hidrógeno o metilo,

R^8 es un átomo de hidrógeno,

R^9 es un átomo de hidrógeno,

R^{10} y R^{11} son átomos de hidrógeno, y

n es 0.

[Compuesto B]

El compuesto (I), en el que el anillo P es piperidina o ciclohexano, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo).

el anillo Q es

benceno opcionalmente sustituido con 1 a 4 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes seleccionados de (a) un átomo de halógeno (preferiblemente flúor, cloro, bromo o yodo), (b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (preferiblemente ciclopropilo o ciclobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (c) un grupo C_{1-6} alcoxi (preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropilmetoxi) opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente halogenado, (d) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 (preferiblemente morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o azetidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y (e) un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

R^1 es CO_2H,

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son átomos de hidrógeno, y

n es 0.

[Compuesto C]

El compuesto (I), en el que el anillo P es pirrolidina, piperidina, ciclohexano o biciclo[2.2.2]octano, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo) opcionalmente sustituido con un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo), un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi) o un grupo hidroxilo,

el anillo Q es

benceno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de los siguientes

(a) a (j):

(a) un átomo de halógeno (preferiblemente fluor, cloro, bromo o yodo);

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (fluor, cloro, bromo o yodo), un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi), un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo);

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionado de un átomo de halógeno (preferiblemente flúor), un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente halogenado (preferiblemente ciclopropilo o difluorociclopropilo), un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi o etoxi), un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo), un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de un grupo alquilo C_{1-6} y un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente 5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-ilo) y un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (preferiblemente metanosulfonilo);

(d) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiomorofolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo o tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo halógeno (preferiblemente flúor) y un grupo alquilo C_{1-6} halogenado (preferiblemente pentafluoropropilo);

(e) un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (preferiblemente, flúor, cloro), un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo), un grupo alquilo C_{1-6} halogenado (preferiblemente trifluorometilo), un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_{1-6} (preferiblemente dimetilamino), un grupo ciano, un grupo alquilsulfonilo (preferiblemente metanosulfonilo); un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi) opcionalmente sustituido con un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo) o un átomo de halógeno (preferiblemente flúor) y un grupo cicloalquilo C_{3-6} (preferiblemente ciclopropilo);

(f) un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo, etilo, propilo o isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (preferiblemente flúor), un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente halogenado y un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi);

(g) un grupo ariloxi C_{6-14} (preferiblemente fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (preferiblemente flúor);

(h) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (preferiblemente piridilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiofenilo o pirimidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (preferiblemente metilo o trifluorometilo), un átomo de halógeno (preferiblemente flúor o cloro); y

(i) un grupo cicloalquiloxi C_{3-10} (preferiblemente, ciclopentilo),

(j) un grupo cicloalquenilo C_{3-10} (preferiblemente ciclohex-1-en-1-ilo), o

un heterociclo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de los siguientes (k) a (s):

(k) un átomo de halógeno (preferiblemente, cloro o bromo),

(l) un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo, etilo o isopropilo),

(m) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (preferiblemente ciclopropilo),

(n) un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metoxi o etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (preferiblemente flúor) un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo),

(o) un grupo heterocíclico aromático monocílico de 5 a 6 (preferiblemente piridilo),

(p) un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo halógeno (preferiblemente flúor);

(q) un grupo aralquilo C_{7-16} (preferiblemente bencilo),

(r) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo),

(s) un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido con un grupo arilo C_{6-14} halogenado (preferiblemente 4-fluorofenilo).

R^1 es CO_2H, CO_2CH_3, o $CO_2CH_2CH_3$,

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y

n es 0 a 2.

[Compuesto D]

El compuesto (I), en el que el anillo P es se encuentra opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente metilo o etilo).

el anillo Q es

benceno opcionalmente sustituido con 3 a 4 sustituyentes seleccionados de (a) un átomo de halógeno (preferiblemente flúor o cloro), (b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (preferiblemente ciclopropilo), (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (preferiblemente metilo o etoxi y (d) un grupo arilo C_{6-14} (preferiblemente fenilo) opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno (preferiblemente flúor).

R^1 es CO_2H,

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son átomos de hidrógeno, y

n es 0.

[Compuesto E]

ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]octa-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico o una sal del mismo.

ácido 1-(2-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]octa-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico o una sal del mismo;

ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]octa-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico o una sal del mismo;

Como sal del compuesto (I), una sal farmacológicamente aceptable es preferible. Los ejemplos de dicha sal incluyen sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicas, sales con ácidos orgánicos y sales con aminoácidos básicos o ácidos.

Los ejemplos preferibles de las sales con bases inorgánicos incluyen sales de metales álcali, tales como una sal de sodio y una sal de potasio; sales de metal alcalinotérreo, tales como una sal de calcio y una sal de magnesio; sales de aluminio; y sales de amonio.

Los ejemplos preferibles de sales con bases orgánicas incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina[tris(hidroximetil)metilamina], terc-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, diciclohexilamina, N,N-dibenciletilenodiamina y similares.

Los ejemplos preferibles de sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

Los ejemplos preferibles de sales con ácidos orgánicos incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Los ejemplos preferibles de las sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

Los ejemplos preferibles de las sales con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

También se describe el compuesto (I) como un profármaco.

Un profármaco del compuesto (I) es un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con una reacción debido a una enzima, un ácido gástrico o similares en condiciones fisiológicas en el cuerpo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) mediante oxidación, reducción, hidrólisis enzimática o similares; o un compuesto que se convierte al compuesto (I) mediante hidrólisis o similares debido al ácido gástrico o similar.

Los ejemplos de profármacos del compuesto (I) incluyen:

un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) a acilación, alquilación o fosforilación (p. ej., un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o terc-butilación);

un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a acilación, alquilación, fosforilación o boración (p. ej., un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación); y

un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) a esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) a esterificación de etilo, esterificación de fenilo, esterificación de carboximetilo, esterificación de dimetilaminometilo, esterificación pivaloiloximetilo, esterificación etoxicarboniloxietilo, esterificación ftalidilo, esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación ciclohexiloxicarboniletilo o amidación de metilo). Estos compuestos pueden prepararse a partir del compuesto (I) según un método conocido por sí mismo.

Adicionalmente, un profármaco para el compuesto (I) también puede ser uno que se convirtió al compuesto (I) en condiciones fisiológicas, tales como las descritas en “Development of Pharmaceuticals”, Vol. 7, Design of Molecules, pp. 163-198, Published by Hirokawa-Shoten Ltd., 1990.

En la presente memoria descriptiva, el profármaco puede formar una sal y los ejemplos de la sal incluyen los ejemplificados como una sal del compuesto de la fórmula (I) como se describe anteriormente.

Adicionalmente, el compuesto (I) puede etiquetarse con un isótopo (por ejemplo, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{35}S y ^{125}I) y similar.

De forma secundaria, el compuesto (I) puede ser un hidrato o un no hidrato, y puede ser un no solvato o un solvato.

Además, un compuesto convertido mediante deuterio en el que ^{1}H fue convertido a ^{2}H (D) también se encuentra comprendido en el compuesto (I)

Un compuesto etiquetado con un isótopo o sustituido (I) puede usarse como, por ejemplo, un rastreador utilizado en una tomografía de emisión de positrones (PET) (rastreador de PET) y es útil en el campo del diagnóstico médico.

Adicionalmente, el compuesto (I) puede ser un cocristal o sal de cocristal farmacéuticamente aceptable. En este caso, el cocristal o sal de cocristal significa una sustancia cristalina constituida por dos o más tipos de sólidos especiales que tiene, cada uno, diferentes propiedades físicas (p. ej., una estructura, un punto de fusión, un calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad y estabilidad) a temperatura ambiente. El cocristal o sal de cocristal puede prepararse mediante un método de cocristalización conocido por sí mismo.

El compuesto (I) o un profármaco del mismo (que puede designarse, en ocasiones, simplemente como el compuesto de la presente invención) muestra una toxicidad baja y puede usarse como un agente profiláctico o terapéutico para diversas enfermedades como se describe más adelante para los mamíferos (p. ej., seres humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, bovinos, caballos, cerdos y monos) como son o mediante la mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable y similares para proporcionar una composición farmacéutica.

En la presente, se utilizan varios portadores orgánicos o inorgánicos utilizados como materiales para las preparaciones como un portador farmacológicamente aceptable, que se mezcla como un excipiente, un lubricante, un aglutinante y un desintegrante para las preparaciones sólidas; un solvente, un agente solubilizante, un agente de suspensión, un agente de isotonicidad, un amortiguador y un agente sedante para preparaciones líquidas, y similares. Cuando sea necesario, también puede usarse un aditivo para preparaciones farmacéuticas tales como un conservantes, un antioxidante, un colorante y un agente endulzante.

Los ejemplos preferibles del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol D-sorbitol, almidón, almidón progelatinizado, dextrina, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábiga, pululano, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético y metasilicato de aluminato de magnesio.

Los ejemplos preferibles del lubricante incluyen un estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

Los ejemplos preferibles de aglutinante incluyen almidón pregelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábiga, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Los ejemplos preferibles de desintegrantes incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, sodio de croscarmelosa, almidón de carboximetilo de sodio, ácido silícico anhidro ligero y hidroxipropicelulosa de baja sustitución.

Los ejemplos preferibles de solventes incluyen agua para inyección, solución salina fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietielenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de algodón.

Los ejemplos preferibles de agentes solubilizantes incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzil benzoato, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio y acetato de sodio.

Los ejemplos preferibles de agentes de suspensión incluyen tensioactivos tales como estearíltrietanolamina, sulfato de laurilo de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y glicerilmonoestearato; polímero hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; polisorbatos; y aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno.

Los ejemplos preferibles del agente isotonicidad incluye cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

Los ejemplos preferibles del amortiguador incluyen amortiguadores tales como fosfatos, acetatos, carbonatos y citratos.

Los ejemplos preferibles de agentes sedantes incluyen alcohol bencilo.

Los ejemplos preferibles del conservante incluyen paraoxibenzoato, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido dehidroacético y ácido sórbico.

Los ejemplos preferibles de antioxidantes incluyen sulfitos o ascorbatos.

Los ejemplos preferibles de colorantes incluyen pigmentos de alquitrán comestibles solubles en agua (p. ej., colorantes alimenticios tales como colorante alimentario rojo n.º 2 y 3, colorante alimentario amarillo n.º 4 y 5, y colorante alimentario azul n.º 1 y 2), pigmentos de laca no solubles en agua (p. ej., sales de aluminio del pigmento de alquitrán comestible soluble en agua mencionado anteriormente) y pigmentos naturales (p. ej., β-caroteno, clorofila y óxido de hierro rojo).

Los ejemplos preferibles del agente endulzante incluyen sodio de sacarina, glicirrizinato de dipotasio, aspartamo y estevia.

Un agente farmacéutico que contiene el compuesto de la presente invención puede administrarse de forma segura

mediante el uso del compuesto de la presente invención solo o mediante la mezcla del compuesto de la presente invención con un potador farmacológicamente aceptable, en forma de, por ejemplo, una tableta (que incluye una tableta recubierta de azúcar, una tableta recubierta con una película, una tableta sublingual, una tableta de desintegración oral y una tableta bucal), una pastilla, polvo, un gránulo, una cápsula (que incluye una cápsula suave y una microcápsula), un caramelo, un jarabe, un líquido, una emulsión, una suspensión, una preparación de control de liberación (p. ej., preparación de liberación inmediata, una preparación de liberación sostenida y una microcápsula de liberación sostenida), un aerosol, una película (p. ej., una película que se desintegra oralmente, una inyección intravenosa, una inyección intramuscular y una inyección intraperitoneal), una infusión por goteo, una preparación de absorción transdérmica, un ungüento, una loción, una preparación adhesiva, un supositorio (p. ej., un supositorio recta y un supositorio vaginal), una gragea, una preparación nasal, una preparación pulmonar (inhalación) y una gota ocular a un mamífero, oralmente o parenteralmente (p. ej., intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraórgano, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, intraperitoneal y administraciones intratumorales, administraciones en la cercanía al tumor y administración directa en la lesión).

Estos agentes pueden ser agentes de control de liberación tales como una preparación de liberación inmediata y una preparación de liberación sostenida (p. ej., una microcápsula de liberación sostenida).

Una composición farmacéutica puede prepararse mediante un método comúnmente utilizado en el campo técnico de preparación, por ejemplo, el método descrito en la farmacopedia japonesa y similares.

Además, mientras el contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica varía dependiendo de la forma de dosificación, una dosis del compuesto de la presente invención, o similar, es, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a 100 % en peso.

Para la preparación de un agente oral, puede llevarse a cabo el recubrimiento, de ser necesario, con el fin de enmascarar el sabor, propiedad entérica o durabilidad.

Los ejemplos de base de recubrimiento utilizada para el recubrimiento incluyen una base de recubrimiento de azúcar, una base de recubrimiento de película acuosa, una base de recubrimiento de película entérica y una base de recubrimiento de liberación sostenida.

Para la base de recubrimiento de azúcar, se utiliza sacarosa y, adicionalmente, pueden usarse uno o más tipos seleccionados de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera camauba, y similares en conjunto.

Los ejemplos de bases de recubrimiento de película acuosa incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxpropil metil celulosa, hidroxietil celulosa y metilhidroxietil celulosa; polímeros sintéticos tales como dietilaminoacetato de polivinilacetal, copolímero E de aminoalquil metacrilato [Eudragit E (nombre comercial)] y polivinilpirrolidona; y polisacáridos tales como pululano.

Los ejemplos de la base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, una carboximetiletil celulosa y ftalato de acetato de celulosa; polímeros acrílicos tales como un copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L [nombre comercial], copolímero de ácido metacrílico LD Eudragit L-30D55 (nombre comercial)] y copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)]; y sustancias de origen natural como goma laca.

Los ejemplos de bases de recubrimiento de película de liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa tales como etilcelulosa; y polímeros acrílicos tales como el copolímer de aminoalquil metacrilato RS [Eudragit RS (nombre comercial)] y una suspensión de copolímero de etil acrilato metil metacrilato [Eudragit NE (nombre comercial)].

Las bases de recubrimiento descritas anteriormente pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Para el recubrimiento, por ejemplo, también puede usarse un agente protector ligero tal como óxido de titanio y sesquióxido de hierro.

El compuesto de la presente invención muestra una toxicidad baja (por ejemplo, cardiotoxicidad (por ejemplo, actividad inhibidora del gen relacionado con el éter-a-go-go (hERG, por sus siglas en inglés) humano), toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, toxicidad pulmonar y carcingenecidad) y unos pocos efectos secundarios. Por lo tanto, puede usarse como un agente profiláctico, terapéutico o de diagnóstico para varias enfermedades en un mamífero.

Los compuestos de la presente invención tienen una acción antagonística contra SSTR5 excelente.

El compuesto de la presente invención puede usarse como un agente profiláctico o terapéutico para la diabetes melitus (p. ej., diabetes melitus tipo 1, diabetes melitus tipo 2, diabetes melitus gestacional y diabetes melitus obesa), obesidad (p. ej., mastocitosis maligna, obesidad exógena, obesidad hierinsulinar, obesidad hiperplásmica, adiposidad hipofiseal, obesidad hipoplásmica, obesidad hipotiroidea, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad de la parte superior del cuerpo, obesidad alimenticia, obesidad hipogonadal, mastocitosis sistémica, obesidad simple y obesidad central), hiperfagia, hiperlipemia/dislipidemia (p. ej., hipertrigliceridemia,

hipercolesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia e hiperlipemia posprandial), hipertensión, enfermedades cardiovasculares (p. ej., falla cardíaca, arritmias, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad cardíaca valvular y arteriosclerosis), complicaciones diabéticas [p. ej., trastorno neuropático, nefropatía, retinopatía, cardiomiopatía diabética, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma hiperosmolar diabético, infecciones (p. ej., infecciones respiratorias, infecciones del tracto urinario, infecciones gastrointestinales, infecciones del tejido blando de la piel e infecciones de las extremidades inferiores), gangrena, xerostomía, deficiencia auditiva, enfermedad cerebrovascular y trastorno de circulación sanguínea periférica], síndrome metabólico (afecciones de la enfermedad que incluyen al menos tres seleccionadas de hipertrigliceridemia (TG), hipo-HDL colesterol(HDL-C)emia, hipertensión, obesidad abdominal, y tolerancia a la glucosa deficiente), sarcopenia, trastorno afectivo, disfunción sexual, depresión, ansiedad, neurosis, arteriosclerosis, artritis de la rodilla o similares.

Para los criterios de diabetes melitus, se declaró un "Informe del comité sobre criterios de clasificación y diagnóstico de diabetes melitus" de la Sociedad de diabetes de Japón en 2010.

Según este informe, la diabetes melitus es una afección que muestra cualquiera de un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa del plasma intravenoso) de 126 mg/dl o más, un valor de 2-h en la evaluación de tolerancia oral a glucosa de 75 g (OGTT 75g) (concentración de glucosa del plasma intravenoso) de 200 mg/dl o más, un nivel de glucosa en sangre sin estar en ayunas (concentración de glucosa del plasma intravenoso) de 200 mg/dl o más, un HbAlc (valor estándar internacional) de 6,5 % o más. En la presente, se expresa el HbAlc (valor estándar internacional) (%) en un valor obtenido al agregar 0,4 % a un HbAlc (valor JDS) (%) observado como un valor JDS (Sociedad de diabetes de Japón) en la técnica relacionada que corresponde a un NGSP (Programa nacional de estandarización de glicohemoglobina). Adicionalmente, una afección que no se encuentra incluida en la diabetes melitus anteriormente mencionada y diferente de "una afección que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa del plasma intravenoso) de menos de 110 mg/dl o un valor 2-h en la evaluación de tolerancia oral a la glucosa de 75 g (OGTT 75 g) (concentración de la glucosa del plasma intravenoso) de menos de 140 mg/dl" (tipo normal) se denomina "tipo límite".

Además, para el criterio de la diabetes melitus, se informó sobre un nuevo criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2006.

Según estos informes, la diabetes melitus es una afección que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa del plasma intravenoso) de 126 mg/dl o más, o un nivel de 2 h en la evaluación de tolerancia de glucosa oral de 75 g (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de 200 mg/dl o más.

Según estos informes como se describe anteriormente, la tolerancia deficiente a la glucosa (IGT, por sus siglas en inglés) es una afección que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa del plasma intravenoso) de menos de 126 mg/dl, y o un nivel de 2 h en la evaluación de tolerancia oral a la glucosa de 75 g (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de 140 mg/dl o más, y menos de 200 mg/dl. Adicionalmente, según el informe de la OMS, una afección que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa del plasma intravenoso) de 110 mg/dl o más o menos de 126 mg/dl, y si existe cualquier valor medido, que muestra un nivel de 2h en la evaluación de tolerancia oral a la glucosa de 75 g (concentración de glucosa del plasma intravenoso) de menos de 140 mg/dl se denomina IFG (Glucosa deficiente en ayunas).

El compuesto de la presente invención también puede usarse como un agente profiláctico o terapéutico para la diabetes melitus, tipo límite, tolerancia a la glucosa anómala o glucosa deficiente en ayunas (IFG), como se determina según los criterios de diagnósticos anteriores. Adicionalmente, el compuesto de la presente invención puede evitar la evolución del tipo límite, la tolerancia a la glucosa anómala o la glucosa deficiente en ayunas (IFG) en diabetes melitus.

El compuesto de la presente invención también puede usarse como un agente profiláctico o terapéutico para el síndrome metabólico. Ya que los pacientes con síndrome metabólico tienen una incidencia extrema alta de enfermedades cardiovasculares en comparación con pacientes con una enfermedad relacionada con el estilo de vida única, la prevención o tratamiento del síndrome metabólico es ampliamente importante para evitar enfermedades cardiovasculares.

Se presentaron los criterios del síndrome metabólico por la OMS en 1999 y por la NCEP en 2001. Según los criterios de la OMS, los pacientes con al menos dos de obesidad abdominal, dislipidemia (TG altos o HDL baja) e hipertensión además de hiperinsulinimia o tolerancia deficiente a la glucosa son diagnosticados con síndrome metabólico (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Melitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Melitus, World Health Organization, Geneva, 1999). Según los criterios del panel para el tratamiento de adultos III del Programa de educación nacional del colesterol, que constituye un indicador para administrar las enfermedades cardíacas isquémicas en Estados Unidos, los pacientes con al menos tres de obesidad abdominal, triglicéridos altos, colesterol HDL bajo, hipertensión y tolerancia deficiente a la glucosa son diagnosticados con síndrome metabólico (National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel HI). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285,2486-2497,2001).

Los compuestos de la presente invención pueden usarse como un agente profiláctico o terapéutico para la osteoporosis, cachexia (p. ej., cachexia cancerosa, cachexia tuberculosa, cachexia diabética, cachexia hemopática, cachexia endocrinopática, cachexia infecciosa o cachexia inducida por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida), hígado graso, síndrome de ovario poliquístico, enfermedades renales (p. ej., nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipersensible y enfermedades renales en etapas finales), distrofia muscular, infarto del miocardio, angina de pecho (p. ej., infarto cerebral y accidente cardiovascular), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, síndrome resistente a la insulina, síndrome X, hiperinsulinemia, trastorno sensorial inducido por la hiperinsulinemia, diarrea aguda/crónica, enfermedades inflamatorias (p. ej., artritis reumatoide crónica, espondilitis deformante, artritis deformante, lumbago, gota, inflamación posooperatoria o traumática, hinchazón, neuralgia, faringitis, cistitis, hepatitis (que incluye hepatitis grasa no alcohólica), neumonía, pancreatitis, enteritis, enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye enfermedad inflamatoria colónica), colitis ulcerativa, colitis de la mucosa gástrica (que incluye colitis de la mucosa gástrica inducida por aspirina), colitis de la mucosa intestinal, malabsorción, disfunción testicular, síndrome de obesidad abdominal o sarcopenia.

Además, los compuestos de la presente invención también pueden usarse como un agente profiláctico o terapéutico para varios cánceres (entre estos, cáncer de mama (p. ej., carcinoma ductal invasivo, carcinoma ductal no invasivo y cáncer de mama inflamatorio), cáncer de próstata (p. ej., cáncer de próstata dependiente de hormonas y cáncer de próstata no dependiente de hormonas (p. ej., cáncer ductal pancreático), cáncer gástrico (p. ej., adenocarcinoma papilar, carcinoma mucinoso y carcinoma adenoescamoso), cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico y masotelioma maligno), cáncer de cólon (p. ej., tumor del estroma gastrointestinal), cáncer rectal (p. ej., cáncer del estroma gastrointestinal), cáncer de intestino (p. ej., cáncer de intestino familiar, cáncer de intestino hereditario no asociado a la poliposis y tumor del estroma gastrointestinal), cáncer de intestino delgado (p. ej., linfoma no Hodgkin y tumor del estroma gastrointestinal), cáncer de esófago, cáncer de duodeno, cáncer de lengua, cáncer de garganta (p. ej., cáncer nasofaríngeo, cáncer orofaríngeo y cáncer hipofaríngeo), cáncer de las glándulas salivares, tumor cerebral (p. ej., células estelares de tumor pineal, astrocitoma de células pilosas), schwannoma, cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer de hígado primario y cáncer del ducto biliar extrahepático), cáncer renal (p. ej., cáncer de la célula renal y carcinoma de células de transición de pelvis renal y de uretra), cáncer del ducto biliar, cáncer del endometrio, cáncer de cuello de útero, cáncer de ovario (p. ej., cáncer de ovario epitelial, tumor de células germinales extragonadales, tumor de células germinales de ovario y tumor de ovario de bajo grado), cáncer de vejiga, cáncer de uretra, cáncer de piel (p. ej., melanoma intraocular (ojo) y carcinoma de células de Merkel), hemangioma, linfoma maligno, melanoma maligno, cáncer de tiroides (p. ej., cáncer de tiroides medular, cáncer nasal, cáncer de los senos nasales, tumores óseos (p. ej., osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma uterino y sarcoma del tejido blando), angiofibroma, sarcoma retiniano, cáncer de pene, tumor testicular, cáncer sólido pediátrico (p. ej., tumor de Wilm y tumor de riñón infantil), cáncer de piel maligno, cáncer de piel maligno inducido por el SIDA, tumor de los senos maxilares, histiocitoma fibroso, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, leucemia (p. ej., leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda).

El compuesto de la presente invención también puede usarse en la prevención secundaria y supresión de la evolución de diversas enfermedades mencionadas anteriormente (p. ej., eventos cardiovasculares, tales como infarto de miocardio).

La dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo de un sujeto de administración, una vía de administración, una enfermedad objetivo, un síntoma, o similares, pero la dosis del compuesto de la presente invención para la administración oral a un paciente adulto con obesidad es generalmente aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0,05 a 30 mg/kg y más preferiblemente aproximadamente 0,5 a 10 mg/kg, por dosis. Esta cantidad se administra preferiblemente 1 a 3 veces por día.

El compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con fármacos tales como un agente terapéutico para la diabetes melitus, un agente terapéutico para complicaciones diabéticas, un agente terapéutico para la hiperlipemia, un agente antihipertensivo, un agente antiobésico, un diurético y un agente antitrombótico (de aquí en adelante, en ocasiones se abreviará como "fármaco de combinación") para el fin de aumentar la acción del compuesto y reducir la dosis de administración del compuesto. En la presente, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y un fármaco de combinación no se ve limitado y estos fármacos de combinación pueden ser compuestos de bajo peso molecular o proteínas de alto peso molecular, polipéptidos, anticuerpos, vacunas o similares. Estos pueden administrarse de forma simultánea a un sujeto de administración o administrarse de forma escalonada. Adicionalmente, el compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación pueden administrarse como dos tipos de preparaciones que contienen los ingredientes activos, respectivamente, o como una preparación única que contienen ambos ingredientes activos.

La dosis de administración del fármaco de combinación puede seleccionarse de forma adecuada en función de la dosis empleada de forma clínica. La proporción de la mezcla del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación puede seleccionarse de forma adecuada dependiendo de un sujeto de administración, una vía de administración, una enfermedad objetivo, una afección, una combinación, o similar. Por ejemplo, en el caso donde el sujeto de administración es un ser humano, el fármaco de combinación puede usarse en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso con respecto a 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para la diabetes melitus incluyen preparaciones de insulina (p. ej., preparaciones de insulina animal extraída del páncreas de bovinos o porcinos; preparaciones de insulina humana genéticamente sintetizada mediante el uso de Escherichia coli o una levadura; cinc de insulina; cinc de insulina de proteamina; fragmentos o derivados de insulina (p. ej., ISN-1) o preparaciones de insulina oral), agentes de mejoramiento de la resistencia a la insulina (p. ej., pioglitazona o una sal de la misma) (preferiblemente clohidrato), rosiglitazona o una sal de la mismo (preferiblemente maleato), Metaglidasen, AMG-131, Balaglitazone, MBX-2044, Rivoglitazone, Aleglitazar, Chiglitazar, Lobeglitazone, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, o los compuestos descritos en WO 2007/013694, WO 2007/018314, WO 2008/093639 o WO 2008/099794), inhibidores α-glucosidasa (p. ej., voglibosa, acarbosa, miglitol y emiglitato), biguanidas (p. ej., metformina y buformina o una sal de los mismos (p. ej., clorhidrato, fumarato o succinato)), secretagogo de insulina [preparaciones de sulfoonilurea (p. ej., tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida y glicuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida, o un hidrato de sal de calcio de estos, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (p. ej., Alogliptina, Vildagliptina, Sitagliptina, Saxagliptina, Teneligliptina, Linagliptina, Anagliptina, Melogliptina, Dutogliptina, PF-00734200, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104 y Trelagliptina), agonistas p3 (p. ej., N-5984), agonistas GPR40 (p. ej., el compuesto descrito en WO 2004/041266, WO 2004/106276, WO 2005/063729, WO 2005/063725, WO 2005/087710, WO 2005/095338, WO 2007/013689 o WO 2008/001931), agonistas del receptor GLP-1 [p. ej., GLP-1, preparación de GLP-1MR, Liraglutida, Exenatida, AVE-0010, BM-51077, Aib(8,35)hGLP-l(7,37)NH2, CJC-1131 y Albiglutida], agonistas de amilina (p. ej., pramlintida), inhibidores fosfatasa de fosfotirosina (p. ej., vanadato de sodio), inhibidores de gluconeogénesis (p. ej., inhibidores del glicógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón e inhibidores de FBPasa), inhibidores de SGLT2 (contransportador de sodio-glucosa 2) (p. ej., Depagliflozina, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, Remogliflozina y ASP1941), inhibidores de SGLT1, inhibidores de liphidroxiesteroide deshidrogenasa (p. ej., BVT-3498), adiponectina o un agonista del mismo, inhibidores de IKK (p. ej., AS.2868), resistencia a la leptina (p. ej., AS-2868), fármacos que mejoran la resistencia a la leptina, agonistas del receptor de somatostatina, fármacos de activación de glucocinasa (p. ej., Piragliatina, AZD1656, AZD6370, TIP-355 y el compuesto descrito en WO 2006/112549, WO 2007/028135, WO 2008/047821, WO 2008/050821, WO 2008/136428 o WO 2008/156757) y GIP (péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa).

Los ejemplos de agentes terapéuticos para las complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de aldosa reductasa (p. ej., tolrestat, epalrestat, zopolrestat, fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201) y lidorestat), un factor neurotrófico y un fármaco de aumento de estos (p. ej., NGF, NT-3, BDNF y promotores de la secreción/producción de neurotrofina (p. ej., 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol) descrita en WO 01/14372, los compuestos descritos en WO 2004/039365), agentes para aceleración de la regeneración de nervios (p. ej., Y-128), inhibidores de PKC (p. ej., ruboxistaurina mesilato), inhibidores de AGE (p. ej., ALT946, piratoxatina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, Piridorina y piridoxamina)), agonistas del receptor A de GAB (p. ej., gabapentina y Pregabalina), inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina (p. ej., duloxetina), inhibidores del canal de sodio (p. ej., lacosamida), depuradores de oxígeno reactivos (p. ej., ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (p. ej., tiaprida y mexiletina), agonistas del receptor de somatostatina (p. ej., BIM23190) y inhibidores de la cinasa 1 reguladora de la apoptosis de señal (ASK-1).

Los ejemplos del agente terapéutico para la hiperlipemia incluyen compuestos a base de estatina (p. ej., pravastatina, simvastataina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, pitavastatina, cerivastatina o sales (p. ej., una sal de sodio o una sal de calcio) de estos, inhibidores de sintasa escualeno (p. ej., los compuestos descritos en WO 97/10224, por ejemplo, ácido N-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetxahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidina-4-acético), compuestos a base de fibrato (p. ej., bezafibrato, clofibrato, simfibrato y clinofibrato) resinas de intercambio de iones (p. ej., coloestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (p. ej., nicomol, niceritrol y niaspano), icosapentato de etilo, fitosteroles (p. ej., sojaesterol e y-orizanol), inhibidores de la absorción del colesterol (p. ej., zachia), inhibidores de CETP (por ejemplo, dalcetrapib y anacetrapib)) y preparaciones de ácido graso co-3 (p. ej., etilésteres de co-3-ácido 90).

Los ejemplos del agente antihipertensivo incluyen inhibidores de enzima que convierten angiotensinas (p. ej., captopril, enalapril y delapril), antagonistas de angiotensina II (p. ej., candesartán cilexetil, candesartán, losartán, potasio de losartán, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán, olmesartán, olmesartán medoxomil, azilsartán y azilsartán medoxomil), antagonistas de calcio (p. ej., manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, amlodipina y cilnidipina), bloqueadores p (p. ej., metoprolol, atenolol, propranolol, carvedilol y pindolol), inhibidores de renina (p. ej., Aliskiren) y clonidina.

Los ejemplos de agentes antiobésicos incluyen inhibidores de absorción de monoamina (p. ej., fentermina, sibutramina, mazindol, fluoxetina y tesofensina), agonistas del receptor de serotonina 2C (p. ej., lorcaserina), antagonistas del receptor 6 de serotonina, receptor H3 de histamina, moduladores de GABA (p. ej., topiramato), antagonistas del receptor MCH (p. ej., SB-568849; SNAP-7941; y los compuestos descritos en WO 01/82925 o WO 01/87834), antagonistas del neuropéptido Y (p. ej., velneperit), antagonistas del receptor canabinoide (p. ej., rimonabant, taranabant), antagonistas de ghrelina, antagonistas del receptor de ghrelina, inhibidores de aciltransferasa de ghrelina, antagonistas del receptor opioide (p. ej., GSK-1521498), antagonistas del receptor de orexina (p. ej., Almorexant), agonistas del receptor 4 de melanocortina, inhibidores de lip-hidroxiestereoide deshidrogenasa (p. ej., AZD4017), inhibidores de lipasa pancreática (p. ej., orlistat y cetilistat), agonistas P3 (p. ej., N-5984), inhibidores diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC),

inhibidores de enzima desaturada de ácido esteárico-CoA, inhibidores de proteína de transferencia de triglicéridos (p. ej., R-256918), inhibidores cotransportadores de Na-glucosa (p. ej., JNJ-28431754, depagliflozin,canagliflozin y remogliflozin), inhibidores de NFκ (p. ej., HE-3286), agonistas de PPAR (p. ej., GFT-505 y DRF-11605), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (p. ej., vanadato de sodio y trodusquemina), agnonistas GPR119 (p. ej., PSN-821), activadores de glucocinasa (p. ej., AZD-1656), leptina, derivados de leptina (p. ej., metreleptina), CNTF (factor neurotrópico ciliar), BDNF (factor neurotrópico derivado del cerebro), agonistas de colecistoquinina, preparaciones del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) (p. ej., preparaciones de GLP-1 animales extraídas del páncreas de bovinos y porcinos; preparaciones de GLP-1 sintetizadas genéticamente mediante el uso de Escherichia coli o una levadura; fragmentos o derivados de GLP-1 (p. ej., exenatida o liraglutida), preparaciones de amilina (p. ej., pramlintida y AC-2307), agonistas de neuropéptidos Y (p. ej., PYY3-36, derivados de PYY3-36, obinepitida, TM-30339 y TM-30335), preparaciones de oxintomodulina: preparaciones de FGF21 (p. ej., preparaciones de FGF21 animal extraída del páncreas de bovinos y porcinos; preparaciones de FGF21 humana genéticamente sintetizada mediante el uso de Escherichia coli o una levadura; y fragmentos o derivados de FGF21)), preparaciones de combinación de un agente de bupropión clorhidrato de liberación sostenida con un agente de naltrexona clorhidrato de liberación sostenida, y agentes anorexigénicos (p. ej., P-57).

Los ejemplos de diuréticos incluyen derivados de xantina (p. ej., salicilato de sodio de teobromina y salicilato de calcio de teobromina), preparaciones de tiazida (p. ej., etiazida, ciclopentiazida, triclormetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida y meticlotiazida), preparaciones de antialdosterona (p. ej., spironolactona, triamterena y canrenoato de potasio), inhibidores de anhidrasa carbónica (p. ej., acetazolamida), preparaciones de clorobencenosulfonamida (p. ej., clortalidona, mefrusida y indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etaerínico, piretanida, bumetanida y furosemida.

Los ejemplos de agentes antitrombóticos incluyen heparinas (p. ej., sodio de heparina, calcio de heparina, sodio de enoxaparina y sodio de dalteparina), warfarinas (p. ej., potasio de warfarina), fármacos antitrombina (p. ej., argatroban o dabigatran), agentes trombolíticos (p. ej., urocinasa, tisocinasa, alteplasa, anteplasa, monteplasa y pamiteplasa), y fármacos de agregación antiplaquetas (p. ej., clorhidrato de ticlopidina, clopidogrel, E5555, SHC530348, cilostazol, icosapentato de etilo, sodio de beraprost, clorhidrato de sarpogrelato y ticagrelor), fármacos de inhibición de FXa (p. ej., ivaroxaban, apixaban, edoxaban, YM150 y los compuestos descritos en WO 02/06234, WO 2004/048363, WO 2005/030740, WO 2005/058823 o WO 2005/113504).

El tiempo de administración del fármaco de combinación no está limitado y el compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación pueden administrarse a un sujeto de administración de forma simultánea o pueden administrarse de forma escalonada. La dosis de administración de fármaco de combinación puede determinarse en función de la dosis de administración clínicamente empleada y puede seleccionarse de forma adecuada dependiendo de un sujeto de administración, una vía de administración, una enfermedad, una combinación o similar.

El modo de administración del fármaco de combinación no se ve particularmente limitado y será necesario combinar el compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación solamente durante la administración. Los ejemplos de dicho modo de administración incluyen:

(1) administración de una preparación única obtenida mediante la formulación simultánea del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación,

(2) administración simultánea de dos tipos de preparación del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación, que fue formulado de forma individual, mediante la misma vía de administración,

(3) administración de dos tipos de preparación del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación, que fue formulado de forma individual, mediante la misma vía de administración en forma escalonada,

(4) administración simultánea de dos tipos de preparación del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación, que fue formulado de forma individual, mediante vías de administración diferentes, y

(5) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación, que fueron formuladas de forma individual, mediante diferentes vías de administración de forma escalonada (p. ej., la administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación, o en el orden inverso).

La proporción de la mezcla del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación puede seleccionarse de forma adecuada dependiendo de un sujeto de administración, una vía de administración, una enfermedad o similar.

De aquí en adelante, se describirá el método para la preparación del compuesto de la presente invención.

A modo de ejemplo del método para la preparación de los compuestos (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8) y (I-9), se muestran a continuación los métodos de preparación representativos, pero los métodos de preparación no se ven limitados a estos. Los compuestos (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8) y (I-9) pueden prepararse mediante los métodos descritos en los siguientes esquemas de reacción 1, 2, 3, 4 y 5, o los métodos análogos a

estos. Adicionalmente, los compuestos (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8) y (I-9) se encuentran todos incluidos en el compuesto (I).

En el siguiente esquema de reacción, el compuesto de partida respectivo puede formar una sal, siempre y cuando no inhiba la reacción, y los ejemplos de dicha sal incluyen aquellos ejemplificados como una sal del compuesto (I).

A menos que se indique el proceso de producción específico del material de partida, puede usarse un producto comercialmente disponible o puede usarse un producto preparado mediante un método análogo a este como el compuesto de partida.

En cada una de las reacciones de los esquemas de reacción a continuación, puede usarse el producto como un líquido de reacción o como un producto en bruto en la siguiente reacción, pero puede aislarse de una mezcla de reacción mediante un método común y puede purificarse fácilmente mediante un medio de separación común.

Los ejemplos de separación comunes incluyen recristalización, destilación y cromatografía.

En el siguiente esquema de reacción, en el caso donde se lleve a cabo una reacción de alquilación, una reacción de hidrólisis, una reacción de aminación, una reacción de esterificación, una reacción de amidación, una reacción de esterificación, una reacción de oxidación, una reacción de reducción o similar, estas reacciones se llevan a cabo según los métodos conocidos por sí mismos, por ejemplo, los descritos en Organic Functional Group Preparations, 2.ª ed., Academic Press Inc., 1989; y Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989.

Se describirán los solventes mostrados mediante nombres genéricos que se utilizan en las siguientes reacciones.

Los ejemplos del "solvente de nitrilo" incluyen acetonitrilo y propionitrilo.

Los ejemplos del "solvente a base de amida" incluyen N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona.

Los ejemplos del "solvente a base de hidrocarburo halogenado" incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono.

Los ejemplos del "solvente a base de éter" incluyen dietiléter, diisopropiléter, terc-butilmetiléter (TBME), ciclopentilmetiléter (CPME), tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano.

Los ejemplos del "solvente aromático" incluyen benceno, tolueno, xileno, clorobenceno (trifluorometilo), benceno y piridina.

Los ejemplos del "solvente a base de alifatihidrocarburo" incluyen hexano, pentano y ciclohexano.

Los ejemplos del "solvente a base de sulfóxido" incluyen dimetilsulfóxido (DMSO).

Los ejemplos del "solvente a base de alcohol" incluyen metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, isobutanol y terc-butanol.

Los ejemplos del "solvente a base de éster" incluyen acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de terc-butilo.

Los ejemplos del "solvente a base de cetona" incluyen acetona y metil etil cetona.

Se describirán las bases mostradas mediante nombres genéricos que se utilizan en las siguientes reacciones.

Los ejemplos de "bases inorgánicas" incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de bario.

Los ejemplos de "sales básicas" incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de hidrógeno de potasio, fosfato de tripotasio y fluoruro de cesio.

Los ejemplos de "aminas aromáticas" incluyen piridina, imidazol y 2,6-lutidina.

Los ejemplos de "aminas terciarias" incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, l,8-diazabiciclo[5.4.0]undeca-7-eno (DBU), 1,5-diazabiciclo[4.3.0]nona-5-ena (DBN) y 1,1,3,3-tetrametil guanidina.

Los ejemplos de "hidruro de metales álcali o metales alcalinotérreos" incluyen hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio.

Los ejemplos de "amidas de metal" incluyen amida de litio, amida de sodio, diisopropilamida de litio, diciclohexilamida de litio, hexametil disilazida de litio, hexametil disilazida de sodio y hexametil disilazida de potasio.

Los ejemplos de "metales alquilo" incluyen n-butil litio, sec-butil litio, terc-butil litio y bromuro de metilmagnesio.

Los ejemplos de "metales arilo" incluyen fenil litio y bromuro de fenilmagnesio.

Los ejemplos de "alcóxidos de metal" incluyen metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y terc-butóxido de sodio.

En cada una de las siguientes reacciones, en el caso donde el compuesto de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo o un grupo sulfanilo, un grupo protector generalmente utilizado en química de péptidos o similar puede introducirse en estos grupos y puede obtenerse un compuesto deseado mediante la eliminación del grupo protector como sea necesario luego de la reacción.

Los ejemplos del grupo amino-grupo protector incluyen un grupo formilo, un grupo alquil-carbonilo C_{1-6} (p. ej., acetilo), un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6} (p. ej., terc-butoxicarbonilo), un grupo benzoilo, un grupo aralquil-carbonilo C_{7-10} (p. ej., bencilcarbonilo), un grupo aralquiloxi-carbonilo C_{7-14} (p. ej., benciloxicarbonilo y 9-fluorenilmetoxicarbonilo), un grupo alqueniloxi-carbonilo C_{2-6} (p. ej., ariloxicarbonilo), un grupo sililo sustituido-alcoxi-carbonilo C_{1-6} (p. ej., trimetilsililetoxicarbonilo), grupo atritilo, grupo aftaloilo, un grupo N,N-dimetilaminometileno, un grupo sililo sustituido (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo y triisopropilsililo), un grupo alquenilo C_{2-6} (p. ej., 1-alilo) y un grupo aralquilo C_{7-10} sustituido (p. ej., 2,4-dimetoxibencilo). Estos grupos pueden sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} y un grupo nitro.

Los ejemplos del grupo carboxilo-grupo protector incluyen un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo aralquilo C_{7-11} (p. ej., bencilo), un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo sililo sustituido (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo y terc-butildietilsililo) y un grupo alquenilo C_{2-6} (p. ej.,1-alilo). Estos grupos protectores son sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi y un grupo nitro.

Los ejemplos del grupo hidroxi-protector incluyen un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilo), un grupo formilo, un grupo alquil-carbonilo C_{1-6}, un grupo benzoilo, un grupo aralquil-carbonilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo alquil C_{1-6} alcoxi-C_{1-6} (por ejemplo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-tetrahidropiranilo y un grupo 2-tetrahidrofuranilo), un grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo y triisopropilsililo) y un grupo alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 1-alilo). Estos grupos pueden sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquil C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6} y un grupo nitro.

Los ejemplos del grupo carbonilo-grupo protector incluyen un acetal cíclico (por ejemplo, 1,3-dioxano) y un acetal acíclico (por ejemplo, alquil acetal di-C_{1-6}).

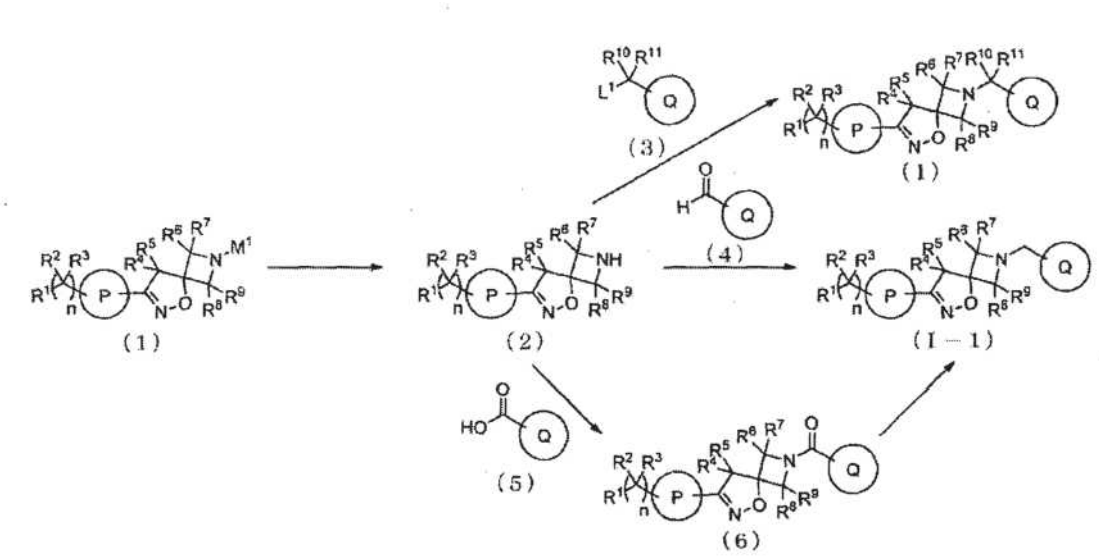
Los ejemplos del grupo sulfanilo-grupo protector incluyen un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo aralquilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilo), un grupo alquil-carbonilo C_{1-6}, un grupo benzoilo, un grupo aralquil-carbonilo C_{7-10} (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6} , un grupo ariloxi-carbonilo C_{6-14} (por ejemplo, feniloxicarbonilo), un grupo aralquiloxi-carbonilo C_{7-14} (por ejemplo, benciloxicarbonilo y 9-fluorenilmetoxicarbonilo), un grupo 2-tetrahidropiranilo y un grupo alquilamino-carbonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo). Estos grupos pueden sustituirse con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alcoxi C_{1-6} y un grupo nitro.

El método para eliminar el grupo protector puede llevarse a cabo según un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980) o similar. Específicamente, los ejemplos del método incluyen un método mediante el uso de un ácido, una base, rayos ultravioletas, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialquilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo y bromuro de trimetilsililo), o similares, y un método de reducción.

El compuesto (I) y un compuesto (I-1) que es el compuesto (I) en el que R^{10} y R^{11} son ambos átomos de hidrógeno pueden prepararse mediante, por ejemplo, el método descrito en el siguiente esquema de reacción **1**.

<Esquema de reacción 1>

[Quím. 5]



(en el cual cada símbolo tiene la misma definición que anteriormente, M^1 es un grupo amino-grupo protector y L^1 es un grupo sulfonato o un átomo de halógeno).

El compuesto (1) puede prepararse mediante, por ejemplo, el método descrito en los Esquemas de reacción 6, 7, 8 y 14 o un método análogo de estos.

El compuesto (2) puede prepararse, por ejemplo, una reacción de desprotección del compuesto (1). La reacción de desprotección puede llevarse a cabo según un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

El compuesto (I) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de alquilación del compuesto (2) con el compuesto (3). La presente reacción se llevó a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) en un solvente inerte en presencia de una base.

Con respecto al compuesto (3), puede usarse un producto disponible comercialmente o un producto preparado según un método conocido por sí mismo o también puede usarse un método análogo a este. La cantidad del compuesto (3) a ser usada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (2).

Los ejemplos de "base" incluyen "bases inorgánicas", "sales básicas", "aminas aromáticas", "aminas terciarias", "hidruros de metales álcali o metales alcalinotérreos" y "alcóxidos metálicos". La cantidad de "base" a ser usada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (2).

Los ejemplos de "solventes inertes" incluyen un solvente a base de nitrilo, un solvente a base de amida, un solvente a base de hidrocarburo halogenado, un solvente a base de éter, un solvente a base de sulfóxido, un solvente a base de éster, un solvente a base de cetona y un solvente aromático. Estos pueden usarse luego de mezclar dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas o pueden mezclarse con agua a proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles el THF, DMF, tolueno o similares.

La temperatura de reacción es usualmente -100 ºC a 150 ºC y, preferiblemente, 0 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 48 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 24 horas.

El compuesto (I-1) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de aminación reductora del compuesto (2) con el compuesto (4). La presente reacción se llevó a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (2) con el compuesto (4) en un solvente inerte en presencia de un agente reductor. De ser necesario, la reacción también puede llevarse a cabo en presencia de un ácido o una base.

Con respecto al compuesto (4), puede usarse un producto disponible comercialmente o un producto preparado según un método conocido por sí mismo o también puede usarse un método análogo a este. La cantidad del compuesto (4) a ser usada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (2).

Los ejemplos del "agente reductor" incluyen un complejo de borano-tetrahidrofurano, hidruro de diisobutilaluminio, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litio aluminio, hidruro aluminio sodio e hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio. La cantidad de "agente reductor" a ser usada es usualmente 0,1 equivalente a 20 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (2).

Los ejemplos de "ácido" incluyen ácido fórmico, ácido acético y ácido clorhídrico. Los ejemplos de "base" incluyen "bases inorgánicas", "sales básicas", "aminas aromáticas" y "aminas terciarias".

La cantidad de "ácido" y "base" a ser usada es usualmente 0,01 equivalentes a 20 equivalentes y, preferiblemente, 0,1 equivalentes a 5 equivalentes con respecto al compuesto (2).

Los ejemplos de "solvente inerte" incluyen un solvente a base de éter, un solvente a base de hidrocarburo halogenado, un solvente aromático, un solvente a base de hidrocarburo alifático y un solvente a base de alcohol. Estas pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Entre estas, son preferibles el THF, dietiléter, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, tolueno, metanol, etanol y similares.

La temperatura de reacción es usualmente -70 ºC a 150 ºC y, preferiblemente, 0 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 100 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 60 horas.

El compuesto (6) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de amidación del compuesto (2) con el compuesto (5).

Los ejemplos de la "reacción de amidación" incluyen un "método que usa un agente de condensación de deshidratación" como se describe más adelante y un "método que utiliza un derivdo reactivo de un ácido carboxílico".

Con respecto al compuesto (5), puede usarse un producto disponible comercialmente o un producto preparado según un método conocido por sí mismo o también puede usarse un método análogo a este.

i) Método que utiliza un agente de condensación de deshidratación

La "reacción de amidación" se llevó a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (2) con el compuesto (5) en un solvente inerte en presencia de un agente de condensación de deshidratación. De ser necesario, la reacción también puede llevarse a cabo en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), una cantidad catalítica a 5 equivalentes de una base, o similar.

La cantidad del compuesto (5) a ser utilizada es usualmente 0,5 equivalentes a 10 equivalentes, y preferiblemente 0,8 equivalentes a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (2)**.**

Los ejemplos del "agente de condensación de deshidratación" incluyen diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de carbodiimida de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo) (WSC) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N’,N’-tetrametiluronio (HATU). Entre estos, son preferibles WSC y HATU. La cantidad del "agente de condensación de deshidratación" a ser utilizado es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes, y preferiblemente 1 equivalente a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (2).

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen un solvente a base de nitrilo, un solvente a base de amida, un solvente a base de hidrocarburo halogenado y un solvente a base éter. Estos pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos a proporciones adecuadas. Entre estos, se prefieren DMF, THF y acetonitrilo.

Los ejemplos de "base" incluyen "aminas aromáticas" y "aminas terciarias".

La temperatura de reacción es usualmente -70 ºC a 150 ºC y, preferiblemente, -20 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 100 horas y, preferiblemente, 1 horas a 48 horas.

ii) Método que utiliza un derivado reactivo de un ácido carboxílico

La "reacción de amidación" se lleva a cabo mediante, por ejemplo, un derivado reactivo del compuesto (5) con el compuesto (2) en un solvente inerte. De ser necesario, la reacción también puede ser llevada a cabo en la presencia de una base en 1 equivalente a una cantidad de solvente y preferiblemente 1 equivalente a 3 equivalentes.

Los ejemplos del "derivado reactivo del compuesto (5)" incluyen haluros ácidos (por ejemplo, cloruro de ácido y bromuro de ácido), anhídridos ácidos mezclados (por ejemplo, anhídridos ácidos con ácido alquil-carboxílico C_{1-6}, ácido aril-carboxílico C_{6-10}, ácido alquilcarboxílico C_{1-6} y similares), y ésteres activos (por ejemplo, ésteres con fenol opcionalmente que tiene un sustityente N-hidroxisuccinimida HOBt, y similares).

Los ejemplos del "fenol que tiene opcionalmente un sustituyente" incluyen fenol, pentaclorofenol, pentafluorofenol y p-nitrofenol.

El "derivado reactivo del compuesto (5)" es preferiblemente un haluro ácido. La cantidad del "derivado reactivo del compuesto (5)" a ser utilizada es usualmente 0,5 equivalentes a 10 equivalentes y preferiblemente 0,8 equivalentes a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (2).

Los ejemplos de "solvente inerte" incluyen un solvente a base de éter, un solvente a base de hidrocarburo halogenado, un solvente aromático, un solvente a base de nitrilo, un solvente a base de amida, un solvente a base de cetona, un solvente a base de sulfóxido y agua. Estas pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles acetonitrilo, THF, tolueno, diclorometano, cloroformo y similares.

Los ejemplos de "base" incluyen "aminas aromáticas" y "aminas terciarias".

La temperatura de reacción es usualmente -20 ºC a 150 ºC y, preferiblemente, -20 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 40 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 24 horas.

El compuesto (1-1) también puede prepararse mediante, por ejemplo, un reacción reducción del compuesto (6) como un método alternativo. La presente reacción se lleva a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (6) con un agente de reducción en un solvente inerte.

Los ejemplos del "agente reductor" incluyen un complejo de borano-tetrahidrofurano, hidruro de diisobutilaluminio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de aluminio litio, hidruro de aluminio de sodio e hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio. La cantidad de "agente reductor" a ser usada es usualmente 0,1 equivalentes a 20 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 10 equivalentes con respecto al compuesto (6).

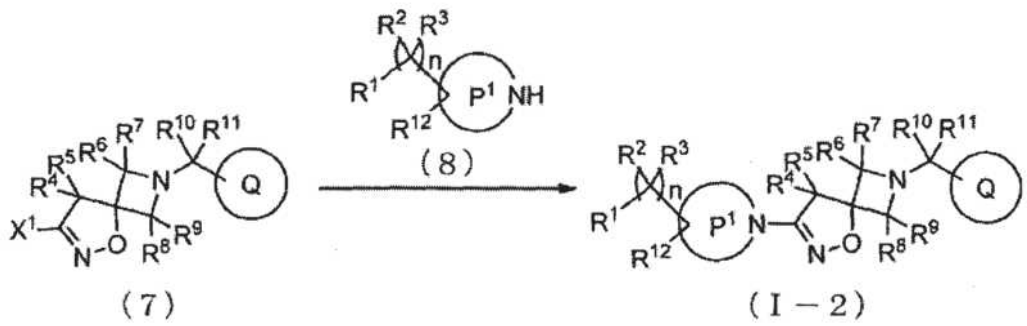
Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen un solvente aromático, un solvente a base de hidrocarburo alifático, un solvente a base de éter y un solvente a base de hidrocarburo halogenado. Estos solventes también pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles el THF, tolueno y similares.

La temperatura de reacción es usualmente -78 ºC a 150 ºC y, preferiblemente, -20 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 48 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 24 horas.

Un compuesto (1-2) que es el compuesto (I) en el cual el anillo es un anillo P^1 unido a un anillo de isoxazolona mediante un átomo nitrógeno, puede prepararse mediante, por ejemplo, el método descrito en el Esquema de reacción 2 a continuación.

<Esquema de reacción 2>

[Quím. 6]



(en el que cada símbolo tiene la misma definición que anteriormente, X^1 es un átomo de halógeno, el anillo P^1 es un anillo no aromático que contiene un átomo de nitrógeno sustituido opcionalmente y R^{12} es un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo aralquilo C_{7-10} , un grupo alcoxi, un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno.)

En la presente, los ejemplos de anillo P^1 incluye un anillo P en el que el "anillo no aromático" contiene un átomo de nitrógeno.

El compuesto (7) puede prepararse según, por ejemplo, el método descrito en el Esquema de reacción 15, un método conocido por sí mismo, o un método análogo al mismo.

El compuesto (I-2) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de sustitución del compuesto (7) con el compuesto (8). La presente reacción se llevó a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (7) con el compuesto (8) en un solvente inerte en presencia de una base. De ser necesario, la reacción puede llevarse a cabo con radiación con microondas.

Con respecto al compuesto (8), puede usarse un producto disponible comercialmente o un producto preparado según, por ejemplo, el método descrito en los Esquema de reacción 11, 12 y 13, un método conocido por sí mismo o puede usarse un método análogo al mismo. La cantidad del compuesto (8) a ser usada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (7).

Los ejemplos de "base" incluyen "bases inorgánicas", "sales básicas", "aminas aromáticas" y "aminas terciarias". La cantidad de "base" a ser usada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (7).

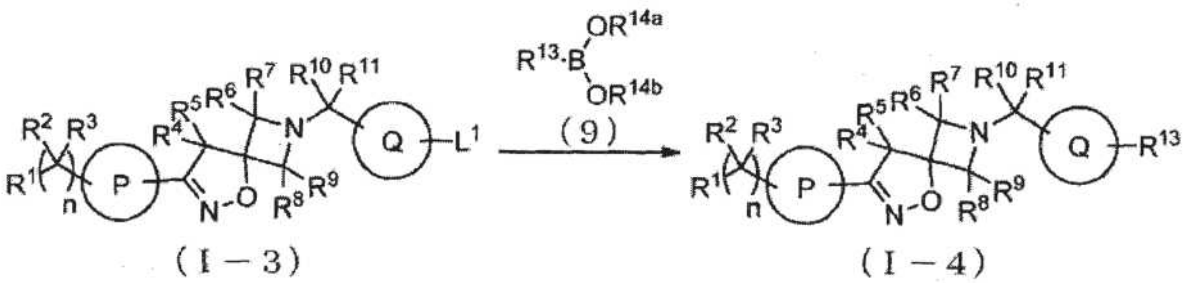
Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen un solvente a base de alcohol, un solvente a base de nitrilo, un solvente a base de amida, un solvente a base de hidrocarburo halogenado, solvente a base de éter y un solvente aromático. Estos pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos a proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles metanol, etanol, n-butanol, THF, DMF, tolueno y similares.

La temperatura de reacción es usualmente -100 ºC a 300 ºC y, preferiblemente, 0 ºC a 250 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 60 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 24 horas.

Un compuesto, (1-4) que es el compuesto (I) que tiene un sustituyente R^{13} en el anillo Q, puede prepararse mediante, por ejemplo, el método descrito en el Esquema de reacción 3 a continuación.

<Esquema de reacción 3>

[Quím. 7]



(en el que cada símbolo tiene la misma definición que anteriormente, R^{13} es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, o un grupo arilo opcionalmente sustituido C_{6-14} , R^{14a} y R^{14b} son cada independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y pueden unirse entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un anillo de 1,3,2-dioxaborolano opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos alquilo C_{1-6}).

El compuesto (1-3) puede prepararse según, por ejemplo, el método descrito en los Esquemas de reacción 1, 2, 4, un método conocido por sí mismo, o un método análogo al mismo.

El compuesto (1-4) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de acoplamiento del compuesto (1-3) con el compuesto (9). La presente reacción se lleva a cabo, preferiblemente, mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (1-3) con el compuesto (9) en un solvente inerte en presencia de un catalizador de metal, un ligando y una base. Adicionalmente, la presente reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmófera de gas inerte y de ser necesario, la reacción puede llevarse a cabo bajo radiación con ondas de microondas.

Con respecto al compuesto (9), puede usarse un producto disponible comercialmente o un producto preparado según un método conocido por sí mismo o también puede usarse un método análogo a este. La cantidad del compuesto (9) a ser usada es usualmente 0,5 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 0,8 equivalentes a 5 equivalentes con respecto al compuesto (1-3).

Los ejemplos del "catalizador de metal" incluyen de bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladio(TI), acetato de paladio(II), tetrakistrifenilfosfina paladio(0), tri(dibencilidenoacetona paladio(0) y un aducto de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(n). La cantidad del "cantalizador de metal" a ser utilizada es usualmente 0,001 equivalentes a 100 equivalentes, y preferiblemente 0.01 equivalentes a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (1-3).

Los ejemplos del "ligando" incluyen diciclohexilo (2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina, triciclohexilfosfina y trifenilfosfina. La cantidad del "ligando" a ser utilizada es usualmente 0,001 equivalentes a 100 equivalentes, y preferiblemente 0,01 equivalentes a 10 equivalentes, con respecto a la compuesto (1-3).

Los ejemplos de la "base" incluyen "sales básicas". Entre estas, son preferiblemente fosfato de tripotasio, carbonato

de cesio, fluoruro de cesio y carbonato de socio. La cantidad de la "base" a ser utilizada es usualmente 1 equivalente a 20 equivalentes, y preferiblemente 1 equivalente a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (1-3).

Los ejemplos del "solvente inerte", un solvente a base de amida, un solvente a base de éter, un solvente aromático y un solvente a base de hidrocarburo halogenado. Estas pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Adicionalmente, estos pueden usarse luego de la mezcla con agua en una proporción adecuada. Entre estos, son preferibles el DMF, THF, 1,2-dimetoxietano, tolueno y similares.

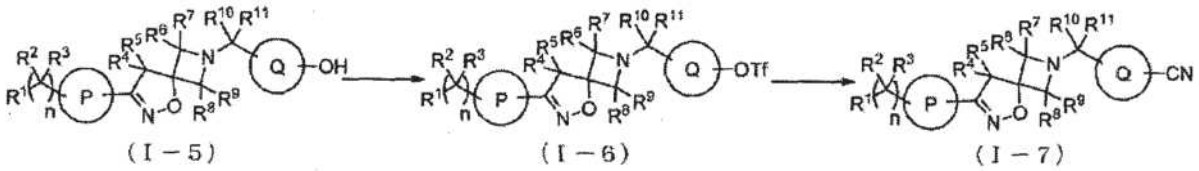
Los ejemplos del "gas inerte" incluyen un gas de argón y un gas de nitrógeno.

La temperatura de reacción es usualmente -20 ºC a 250 ºC y, preferiblemente, 0 ºC a 200 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 40 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 24 horas.

Un compuesto (1-7), que es el compuesto (I) en el que el anillo Q tiene un grupo ciano, puede prepararse mediante, por ejemplo, el Esquema de reacción 4 a continuación.

<Esquema de reacción 4>

[Quím. 8]



(en el que cada símbolo tiene la misma definición mencionada anteriormente).

El compuesto (-5) puede prepararse según, por ejemplo, los métodos descrito en los Esquemas de reacción 1, 2, 3, un método conocido por sí mismo, o un método análogo del mismo.

El compuesto (1-6) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de sulfonilación de trifluorometano del compuesto (1-5). La presente reacción se llevó a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (1-5) con el agente de sulfonilación de trifluorometano en un solvente inerte en presencia de una base.

Los ejemplos del "agente de sulfonilación de trifluorometano" incluye anhídrido sulfónico de trifluorometano y N-fenil bis(trifluorometanosulfonaimida). La cantidad del "agente de sulfonilación de trifluorometano" a ser utilizado es usualmente 0,1 equivalente a 20 equivalentes, y preferiblemente 1 equivalente a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (1-5).

Los ejemplos de "base" incluyen "bases inorgánicas", "sales básicas", "aminas aromáticas", "aminas terciarias" y "alcóxidos de metal". La cantidad de la "base" a ser utilizada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (1-5).

Los ejemplos del "solvente inerte" incluye un solvente a base de nitrilo, un solvente a base de amida, un solvente a base de hidrocarburo halogenado, un solvente a base de éter, un solvente aromático, un solvente a base de sulfóxido y un solvente a base éster. Estos pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos a proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles el DMF, THF, tolueno, piridina y similar.

La temperatura de reacción es usualmente -78 ºC a 150 ºC y, preferiblemente, -20 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 100 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 48 horas.

El compuesto (1-7) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de cianidación del compuesto (1-6). La presente reacción se lleva a cabo mediante la reacción del compuesto (1-6) con un agente de cianidación en un solvente inerte en presencia de un catalizador de metal. Adicionalmente, la presente reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte. Adicionalmente, la presente reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ligando y una base, de ser necesario, o puede llevarse a cabo con radiación de microondas.

Los ejemplos del "agente de cianidación" incluye el cianuro de cinc, cianuro de cobre y cianuro de sodio. La cantidad del "agente de cianidación" a ser utilizada es usualmente 0,1 equivalentes a 20 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (1-8).

Los ejemplos del "catalizador de metal" incluyen bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladio(II), acetato de paladio(II), tetrakistrifenilfosfina paladio(0), tri(dibencilideneacetona paladio(0) y un aducto de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)feiroceno]ferroceno]dicloropaladio(n). La cantidad del "cantalizador de metal" a ser utilizada es usualmente 0,001 equivalentes a 100 equivalentes y, preferiblemente, 0,01 equivalentes a 10

equivalentes, con respecto al compuesto (16).

Los ejemplos del "ligando" incluyen diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il) fosfino, triciclohexilfosfina y trifenilfosfina. La cantidad de "ligando" a ser utilizada es usualmente 0,001 equivalentes a 100 equivalentes y, preferiblemente, 0,01 equivalentes a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (1-6).

Los ejemplos de la "base" incluyen "sales básicas". Entre estas, son preferibles el fosfato de tripotasio, carbonato de cesio, fluoruro de cesio, carbonato de sodio y similares. La cantidad de "base" a ser utilizada es usualmente 1 equivalente a 20 equivalentes, y preferiblemente 1 equivalente a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (1-6).

Los ejemplos de "solventes inertes" incluyen un solvente a base de nitrilo, un solvente a base de amida, un solvente a base de hidrocarburo halogenado, un solvente a base de éter, un solvente aromático, un solvente a base de sulfóxido y un solvente a base de éster. Estas pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles el DMF, DMSO, THF, 1,2-dimetoxietano, tolueno y similares.

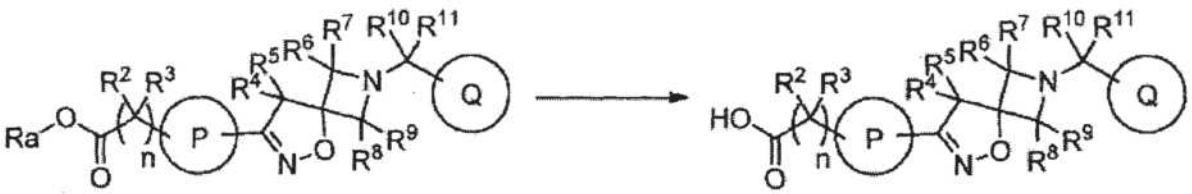
Los ejemplos del "gas inerte" incluyen un gas de argón y un gas de nitrógeno.

La temperatura de reacción es usualmente -78 ºC a 200 ºC y, preferiblemente, 0 ºC a 150 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 100 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 48 horas.

Un compuesto (1-9), que es el compuesto (I) en el que R^1 es COOH, puede prepararse mediante, por ejemplo, el método descrito en el siguiente Esquema de reacción 5.

<Esquema de reacción 5>

[Quím. 9]



(I-8) (I-9)

(en el que cada símbolo tiene la misma definición mencionada anteriormente).

Un compuesto (1-8), que es el compuesto (I) en el que R^1 es COOR, puede prepararse mediante, por ejemplo, el método descrito en los siguientes Esquemas de reacción 1, 2, 3 y 4.

El compuesto (1-9) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de hidrólisis del compuesto (1-8). La presente reacción se lleva a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (1-8) con una base en un solvente inerte.

Los ejemplos de la "base" incluyen "bases inorgánicas". La cantidad de "base" a ser utilizada es usualmente 1 equivalente a 30 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 20 equivalentes, con respecto al compuesto (1-8).

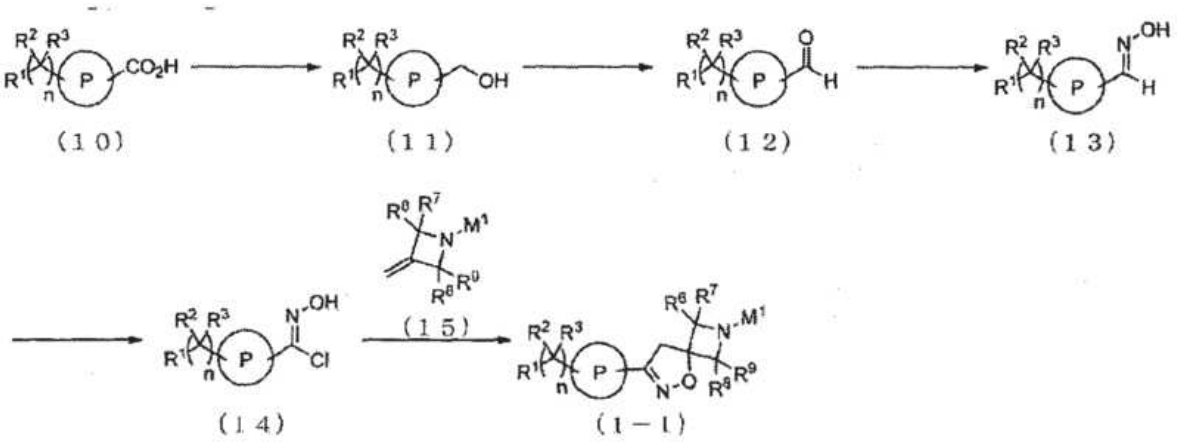
Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen un solvente a base de alcohol, un solvente a base de nitrilo, un solvente aromático, un solvente a base de hidrocarburo alifático, un solvente a base de éter, solvente a base de amida y un solvente a base de hidrocarburo halogenado. Estos se utilizan preferiblemente como una mezcla con agua en proporciones adecuadas. Entre estos, se prefiere un solvente a base de alcohol hidratado.

La temperatura de reacción es usualmente -78 ºC a 150 ºC y, preferiblemente, -20 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 100 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 60 horas.

Un compuesto (1-1), que es el compuesto (1) en el que R^4 y R^5 son átomos de hidrógeno, pueden prepararse mediante, por ejemplo, el método descrito en el siguiente Esquema de reacción 6.

<Esquema de reacción 6>

[Quím. 10]



(en el que cada símbolo tiene la misma definición mencionada anteriormente).

Con respecto al compuesto (10), puede usarse un producto disponible comercialmente o un producto preparado según un método conocido por sí mismo o también puede usarse un método análogo a este.

El compuesto (11) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de reducción del compuesto (10). La presente reacción se lleva a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (10) con un agente de reducción en un solvente inerte.

Los ejemplos del "agente reductor" incluyen un complejo de borano-tetrahidrofurano, hidruro de diisobutilaluminio, sodio de triacetoxiborohidruro, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de aluminio de litio, hidruro de aluminio de sodio e hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio de sodio. La cantidad de "agente reductor" a ser usada es usualmente 0,1 equivalente a 20 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 10 equivalentes con respecto al compuesto (10).

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen un solvente aromático, un solvente a base de hidrocarburo alifático, un solvente a base de éter y un solvente a base de hidrocarburo halogenado. Estos solventes pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles el THF, tolueno y similares.

La temperatura de reacción es usualmente -78 ºC a 150 ºC y, preferiblemente, -20 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 100 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 24 horas.

El compuesto (12) puede prepararse mediante, por ejemplo, un compuesto de oxidación (11). La presente reacción se lleva a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (11) con un oxidante en un solvente inerte. De ser necesario, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un reoxidante.

Los ejemplos del "oxidante" incluyen un complejo de azufre trióxido piridina, dióxido de manganeso, perrutenato de tetrapropilamonio, trióxido de cromo y periodinano de Dess-Martin. La cantidad de "oxidante" a ser utilizada es usualmente 0,01 equivalentes a 30 equivalentes, y preferiblemente 0,05 equivalentes a 20 equivalentes, con respecto al compuesto (10).

Los ejemplos de "reoxidante" incluyen N-metilmorfolina-N-óxido (NMO). La cantidad de "reoxidante" a ser utilizada es usualmente 0,01 equivalentes a 30 equivalentes, y preferiblemente 0,1 equivalentes a 20 equivalentes, con respecto al compuesto (11).

Los ejemplos de "solventes inertes" incluyen un solvente a base de nitrilo, un solvente aromático, un solvente a base de hidrocarburo alifático, un solvente a base de éter, un solvente a base de amida, un solvente a base de hidrocarburo halogenado un solvente a base de sulfóxido y un solvente a base de éster. Estos solventes pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles DMSO, THF, tolueno, acetonitrilo, acetato de etilo, diclorometano y similares.

La temperatura de reacción es usualmente -78 ºC a 150 ºC y, preferiblemente, -20 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 hora a 100 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 48 horas.

El compuesto (13) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de oxidación del compuesto (12). La

presente reacción se llevó a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (12) clorhidrato de hidroxiamina en un solvente inerte en presencia de una base.

La cantidad del "clorhidrato de hidroxiamina" a ser utilizada es usualmente 0,1 equivalentes a 20 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (12).

Los ejemplos de "base" incluyen "sales básicas", "aminas aromáticas" y "aminas terciarias". La cantidad de la "base" a ser utilizada es usualmente 0,1 equivalentes a 20 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (12).

Los ejemplos de "solvente inerte" incluyen un solvente a base de alcohol, un solvente a base de nitrilo, un solvente aromático, un solvente a base de éter, un solvente a base de amida, un solvente a base de hidrocarburo halogenado y un solvente a base de éster. Estos solventes pueden usarse luego de mezclar dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles metanol, etanol, DMF, THF, tolueno y similares.

La temperatura de reacción es usualmente -78 ºC a 150 ºC y, preferiblemente, -20 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 100 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 48 horas.

El compuesto (14) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de cloración del compuesto (13). La presente reacción se lleva a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (13) con un agente de cloración en un solvente inerte.

Los ejemplos del "agente de cloración" incluyen N-clorosuccinimida y tetraclroperiodato de trimetilamonio de bencilo. La cantidad del "agente de cloración" a ser utilizada es usualmente 0,1 equivalentes a 20 equivalentes, y preferiblemente 1 equivalente a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (13).

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen un solvente a base de alcohol, un solvente a base de nitrilo, un solvente aromático, un solvente a base de éter, un solvente a base de amida, un solvente a base de hidrocarburo halogenado y un solvente a base de éster. Estos solventes pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de los mismos en proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles el metanol, etanol acetonitrilo, DMF, THF, tolueno y similares.

La temperatura de reacción es usualmente -78 ºC a 150 ºC y, preferiblemente, -20 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 100 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 48 horas.

El compuesto (1-1) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de ciclación del compuesto (14) con el compuesto (15). La presente reacción se llevó a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (14) con el compuesto (15) en un solvente inerte en presencia de una base.

El compuesto (15) puede prepararse según, por ejemplo, el método descrito en el Esquema de reacción 9, un método conocido por sí mismo, o un método análogo al mismo. La cantidad del compuesto (15) a ser usada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (14).

Los ejemplos de "base" incluyen "bases inorgánicas", "sales básicas", "aminas aromáticas" y "aminas terciarias". La cantidad de "base" a ser usada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (14).

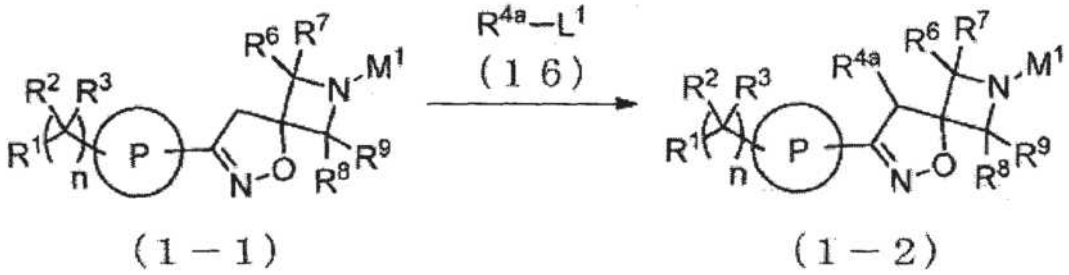
Los ejemplos de "solventes inertes" incluyen un solvente a base de nitrilo, un solvente a base de amida, un solvente a base de hidrocarburo halogenado, un solvente a base de éter, un solvente aromático, un solvente a base de sulfóxido y un solvente a base de éster. Estas pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de los mismos en proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles el DMF, THF, tolueno y similares.

La temperatura de reacción es usualmente -100 ºC a 250 ºC y, preferiblemente, 0 ºC a 150 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 72 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 48 horas.

Un compuesto (1-2), que es el compuesto (1) en el que R^5 es un átomo de hidrógeno y R^4 es R^{4a}, puede prepararse mediante, por ejemplo, el método descrito en el siguiente Esquema de reacción 7.

<Esquema de reacción 7>

[Quím. 11]



(en el que cada símbolo tiene la misma definición que anteriormente, y R^{4a} es un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-10}) .

El compuesto (1-1) puede prepararse según, por ejemplo, el método descrito en los Esquemas de reacción 6, 8 y 14, un método conocido por sí mismo, o un método análogo del mismo.

El compuesto (1-2) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de alquilación del compuesto (1-1). La presente reacción se llevó a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (1-1) con el compuesto (16) en un solvente inerte en presencia de una base.

Con respecto al compuesto (16), puede usarse un producto disponible comercialmente o un producto preparado según un método conocido por sí mismo o también puede usarse un método análogo a este. La cantidad del compuesto (16) a ser usada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (1-1).

Los ejemplos de "base" incluye "base inorgánica", "sales básicas", "aminas terciarias", "hidruros de metales álcali o metales alcalinotérreos", "amidas de metal", "metales alquilo", "metales arilo" y "alcóxidos de metales". La cantidad de "base" a ser utilizada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (1-1).

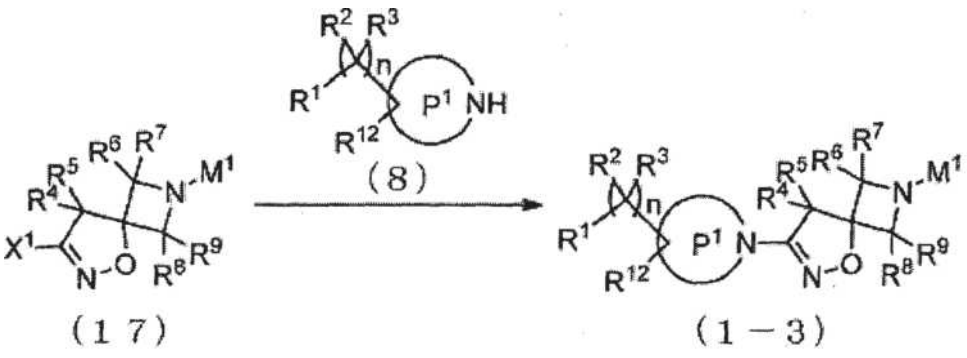
Los ejemplos de "solventes inertes" incluyen un solvente a base de nitrilo, un solvente a base de amida, un solvente a base de hidrocarburo halogenado, un solvente a base de éter y un solvente aromático. Estas pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles el THF, DMF, tolueno y similares.

La temperatura de reacción es usualmente -100 ºC a 150 ºC y, preferiblemente, -70 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 48 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 24 horas.

Un compuesto (1-3), que es el compuesto (1) en el cual el anillo es un anillo P^1 unido a un anillo de isoxazolona mediante un átomo nitrógeno, puede prepararse mediante, por ejemplo, el método descrito en el Esquema de reacción 8 a continuación.

<Esquema de reacción 8>

[Chem. 12]



(en el que cada símbolo tiene la misma definición que anteriormente y X^1 es un átomo de halógeno).

El compuesto (17) puede prepararse según, por ejemplo, el método descrito en el Esquema de reacción 9, un método conocido por sí mismo, o un método análogo al mismo.

El compuesto (1-3) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de sustitución del compuesto (17) con el compuesto (8). La presente reacción se llevó a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (17) con el compuesto (8) en un solvente inerte en presencia de una base.

La cantidad del compuesto (8) a ser usada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (17).

Los ejemplos de "base" incluyen "sales básicas", "aminas aromáticas", "aminas terciarias" y "alcóxidos de metal". La cantidad de "base" a ser usada es usualmente 1 equivalente a 20 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 10 equivalentes con respecto al compuesto (17).

Los ejemplos de "solventes inertes" incluyen un solvente a base de nitrilo, un solvente a base de amida, un solvente a base de hidrocarburo halogenado, un solvente a base de éter y un solvente aromático. Estas pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles el THF, DMF, tolueno y similares.

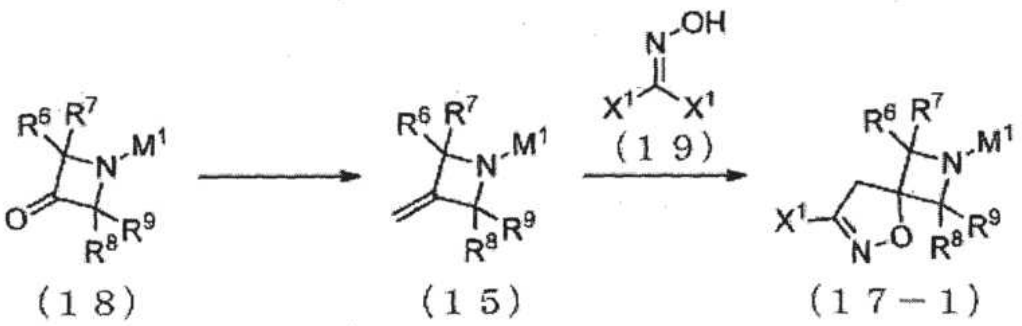
La temperatura de reacción es usualmente -100 ºC a 250 ºC y, preferiblemente, 0 ºC a 200 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 60 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 24 horas.

Un compuesto (17-1), que es el compuesto (17) en el que R^4 y R^5 son ambos átomos de hidrógeno, pueden prepararse mediante, por ejemplo, el método descrito en el siguiente Esquema de reacción 9

<Esquema de reacción 9>

[Quím. 13]

[Quím. 13]



(en el que cada símbolo tiene la misma definición mencionada anteriormente).

Con respecto al compuesto (18), puede usarse un producto disponible comercialmente o un producto preparado mediante, por ejemplo, el método descrito en el Esquema de reacción 10, un método conocido por sí mismo o puede usarse un método análogo al mismo.

El compuesto (15) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de olefinación del compuesto (18). La presente reacción se llevó a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (18) con un agente de olefinación en un solvente inerte en presencia de una base.

Los ejemplos del "agente de olefinación" incluyen bromuro de metil(trifenil)fosfonio. La cantidad del "agente de olefinación" a ser utilizado es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (18).

Los ejemplos de "base" incluyen "base inorgánica", "sales básicas", "aminas aromáticas", "aminas terciarias", "hidruros de metales álcali o metales alcalinotérreos", "amidas de metal", "metales alquilo", "metales arilo" y "alcóxidos de metal". La cantidad de "base" a ser usada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (18).

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen un solvente a base de amida, un solvente a base de hidrocarburo halogenado, solvente a base de éter y un solvente aromático. Estos pueden usarse luego de la mezcla de dos o más

tipos de estos a proporciones adecuadas. Entre estos, THF, DMR, tolueno y similares son preferibles.

La temperatura de reacción es usualmente -100 ºC a 200 ºC y, preferiblemente, -80 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 60 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 24 horas.

El compuesto (17-1) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de ciclación del compuesto (15) con el compuesto (19). La presente reacción se llevó a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (15) con el compuesto (19) en un solvente inerte en presencia de una base.

Con respecto al compuesto (19), puede usarse un producto disponible comercialmente o un producto preparado según un método conocido por sí mismo o también puede usarse un método análogo al mismo. La cantidad del compuesto (19) a ser usada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (15).

Los ejemplos de "base" incluyen "sales básicas", "aminas terciarias" y "alcóxidos de metal". La cantidad de "base" a ser usada es usualmente 1 equivalente a 30 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 20 equivalentes con respecto al compuesto (15).

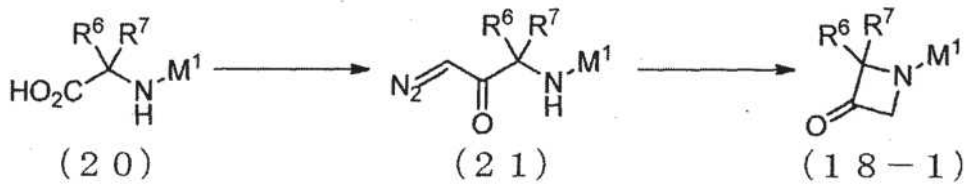
Los ejemplos de "solventes inertes" incluyen un solvente a base de nitrilo, un solvente a base de amida, un solvente a base de hidrocarburo halogenado, un solvente a base de éter, un solvente aromático, un solvente a base de sulfóxido y un solvente a base de éster. Estos pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles el acetato de etilo, THF, DMF, tolueno y similares.

La temperatura de reacción es usualmente -100 ºC a 200 ºC y, preferiblemente, 0 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 60 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 24 horas.

Un compuesto (18-1), que es el compuesto (18) en el que R^8 y R^9 son ambos átomos de hidrógeno, puede prepararse mediante, por ejemplo, el método descrito en el siguiente Esquema de reacción 10.

<Esquema de reacción 10>

[Quím. 14]



(en el que cada símbolo tiene la misma definición mencionada anteriormente).

Con respecto al compuesto (20), puede usarse un producto disponible comercialmente o un producto preparado según un método conocido por sí mismo o también puede usarse un método análogo al mismo.

El compuesto (21) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción mediante diazocetona del compuesto (20). La presente reacción se lleva a cabo mediante, por ejemplo, la reacción de un derivado reactivo del compuesto (20) con diazometano o un análogo al diazometano en un solvente inerte.

Los ejemplos del "derivado reactivo del compuesto (20)" incluyen haluros ácidos (por ejemplo, cloruro de ácido y bromuro de ácido), anhídridos ácidos mezclados (por ejemplo, anhídridos ácidos con ácido alquil-carboxílico C_{1-6} , ácido aril-carboxílico C_{6-10}, ácido alquilcarbónico C_{1-6} y similares), y ésteres activos (por ejemplo, ésteres con fenol opcionalmente que tiene un sustityente N-hidroxisuccinimida HOBt, o similares).

Los ejemplos del "fenol que tiene opcionalmente un sustituyente" incluye fenol, pentaclorofenol, pentafluorofenol y p-nitrofenol.

El "derivado reactivo del compuesto (20)" es preferiblemente un anhídrido ácido mezclado.

Los ejemplos de los "análogos al diazometano" incluyen trimetilsilildiazometano. La cantidad del "diazometano o un análogo al diazometano" a ser usado es usualmente 1 equivalente a 20 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (20).

Los ejemplos de "solvente inerte" incluyen un solvente a base de éter, un solvente a base de hidrocarburo halogenado, un solvente aromático, un solvente a base de hidrocarburo alifático, un solvente a base de nitrilo, un solvente a base de amida, un solvente a base de cetona y un solvente a base de sulfóxido. Estas pueden usarse

luego de la mezcla de dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles acetonitrilo, THF, dietiléter, tolueno, diclorometano, cloroformo y similares.

La temperatura de reacción es usualmente -20 ºC a 150 ºC y, preferiblemente, -20 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 40 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 24 horas.

El compuesto (18-1) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción mediante ciclación del compuesto (21). La presente reacción se lleva a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (21) con un catalizador de metal en un solvente inerte en presencia de una base.

Los ejemplos del "catalizador de metal" incluyen acetato de rodio (II). La cantidad del "catalizador de metal" a ser usada es usualmente 0,001 equivalente a 100 equivalentes, y preferiblemente 0,01 equivalentes a 10 equivalentes, con respecto al compuesto (21).

Los ejemplos de "base" incluyen "bases inorgánicas", "sales básicas", "aminas aromáticas", "aminas terciarias" y "alcóxidos de metal". La cantidad de la "base" a utilizar es usualmente 1 equivalente a 30 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 20 equivalentes, con respecto al compuesto (21).

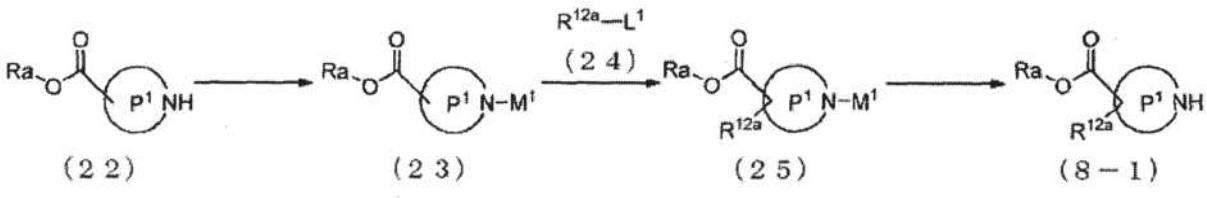
Los ejemplos de "solventes inertes" incluyen un solvente a base de nitrilo, un solvente a base de amida, un solvente a base de hidrocarburo halogenado, un solvente a base de éter, un solvente aromático y un solvente a base de sulfóxido. Estas pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles THF, tolueno, diclorometano, cloroformo y similares.

La temperatura de reacción es usualmente -100 ºC a 250 ºC y, preferiblemente, 0 ºC a 150 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 60 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 24 horas.

Un compuesto (8-1) que es el compuesto (8) en el que R^1 es COORa y n es 0 puede prepararse mediante, por ejemplo, el método descrito en el siguiente Esquema de reacción 11.

<Esquema de reacción 11>

[Quím. 15]



(en el que cada símbolo tiene la misma definición que anteriormente y R^{12a} es un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, o un grup aralquilo C_{7-10}.)

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquil C_{7-10}" incluyen bencilo.

Con respecto al compuesto (22), puede usarse un producto disponible comercialmente o un producto preparado según un método conocido por sí mismo o también puede usarse un método análogo al mismo.

El compuesto (23) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de protección del compuesto (22).

La reacción de protección puede llevarse a cabo según un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

El compuesto (25) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de alquilación del compuesto (23).

La presente reacción se llevó a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (23) con el compuesto (24) en un solvente inerte en presencia de una base.

Con respecto al compuesto (24), puede usarse un producto disponible comercialmente o un producto preparado según un método conocido por sí mismo o también puede usarse un método análogo al mismo. La cantidad del compuesto (24) a ser usada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (23).

Los ejemplos de la "base" incluye "base inorgánica", "sales básicas", "aminas aromáticas", "aminas terciarias", "hidruros de metales álcali o metales alcalinotérreos", "amidas de metal", "metales alquilo", "metales arilo" y "alcóxidos de metal". La cantidad de "base" a ser usada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y,

preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (23).

Los ejemplos de "solventes inertes" incluyen un solvente a base de nitrilo, un solvente a base de amida, un solvente a base de hidrocarburo halogenado, un solvente a base de éter y un solvente aromático. Estos pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles el THF, DMF, tolueno y similares.

La temperatura de reacción es usualmente -100 ºC a 150 ºC y, preferiblemente, -80 ºC a 50 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,5 horas a 48 horas y, preferiblemente, 1 hora a 24 horas.

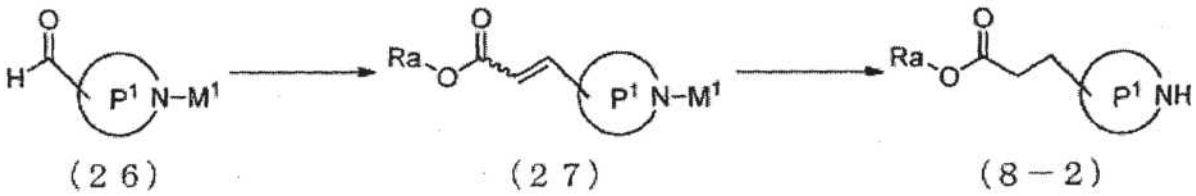
El compuesto (8-1) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción mediante desprotección del compuesto (25).

La reacción de desprotección puede llevarse a cabo según un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

Un compuesto (8-2), que es el compuesto (8) en el que R^1 es COORa, R^2 y R^3 son ambos átomos de hidrógeno R^1 es un átomo de hidrógeno, y n es 2 puede ser preparado mediante, por ejemplo, el método descrito en el siguiente Esquema de reacción 12.

<Esquema de reacción 12>

[Quím. 16]



(en el que cada símbolo tiene la misma definición mencionada anteriormente).

Con respecto al compuesto (26), puede usarse un producto disponible comercialmente o un producto preparado según un método conocido por sí mismo o también puede usarse un método análogo al mismo.

El compuesto (27) puede prepararse, por ejemplo, una reacción Homer-Wadsworth-Emmons del compuesto (26).

La presente reacción se lleva a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (26) con etil(dietoxifosforil) acetato en un solvente inerte en presencia de una base.

La cantidad del "etil(dietoxifosforil) acetato" a ser usada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (26).

Los ejemplos de la "base" incluye "sales básicas", "aminas aromáticas", "aminas terciarias", "hidruros de metales álcali o metales alcalinotérreos", "amidas de metal", "metales alquilo" y "alcóxidos de metal". La cantidad de "base" a ser usada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (26).

Los ejemplos de "solventes inertes" incluyen un solvente a base de nitrilo, un solvente a base de amida, un solvente a base de hidrocarburo halogenado, un solvente a base de éter, un solvente aromático y un solvente a base de sulfóxido. Estas pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles el THF, DMF, tolueno y similares.

La temperatura de reacción es usualmente -100 ºC a 150 ºC, y preferiblemente, -70 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 48 horas, y preferiblemente 0,5 horas a 24 horas.

El compuesto (8-2) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de reducción del compuesto (27). Adicionalmente, de ser necesario, una reacción de desprotección puede llevarse a cabo luego de la reacción de reducción.

La "reacción de reducción" se lleva a cabo mediante, por ejemplo, hacer reaccionar el compuesto (27) en presencia de un catalizador de metal y una fuente de hidrógeno en un solvente inerte. De ser necesario, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una cantidad catalítica con respecto a una cantidad de solvente en un ácido orgánico o 1 equivalente a 50 equivalentes de cloruro de hidrógeno.

Los ejemplos del "catalizador de metal" incluyen paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, carbono de

rodio, óxido de platino, negro de platino, platino-paladio, níquel de Raney y cobalto de Raney. La cantidad del "catalizador de metal" a ser utilizado es usualmente 0,001 equivalentes a 1000 equivalentes y, preferiblemente, 0,01 equivalentes a 100 equivalentes, con respecto al compuesto (27).

Los ejemplos de la "fuente de hidrógeno" incluyen un gas de hidrógeno.

Los ejemplos del "ácido orgánico" incluyen ácido acético.

Los ejemplos del "solvente inerte" incluyen un solvente a base de alcohol, un solvente a base de nitrilo, un solvente aromático, un solvente a base de hidrocarburo alifático, un solvente a base de éter, solvente a base de amida y un solvente a base de hidrocarburo halogenado. Estos se utilizan preferiblemente luego de mezclarse con agua en proporciones adecuadas o pueden usarse luego de mezclar dos o más tipos d estos en relaciones adecuadas. Entre estos, son preferibles el THF, metanol, etanol y similares.

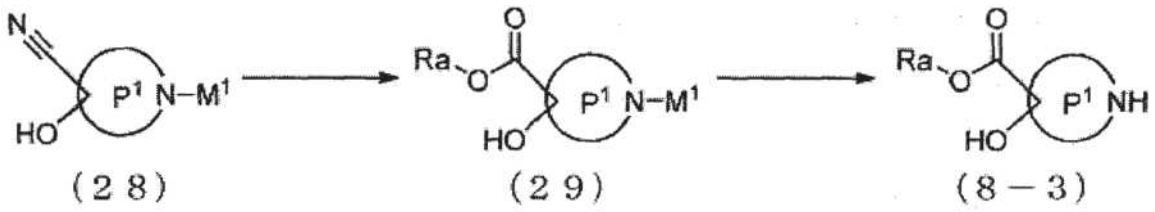
La temperatura de reacción es usualmente -70 ºC a 150 ºC y, preferiblemente, -20 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 100 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 40 horas.

La reacción de desprotección puede llevarse a cabo según un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

Un compuesto (8-3), que es el compuesto (8) en el que R^1 es COORa, R^1 es un grupo hidroxilo y n es 0, puede prepararse mediante, por ejemplo, el método descrito en el siguiente Esquema de reacción 13.

<Esquema de reacción 13>

[Quím. 17]



(28) (29) (8-3)

(en el que cada símbolo tiene la misma definición mencionada anteriormente).

Con respecto al compuesto (28), puede usarse un producto disponible comercialmente o un producto preparado según un método conocido por sí mismo o también puede usarse un método análogo al mismo.

El compuesto (29) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de hidrólisis y una reacción de esterificación posterior del compuesto (28).

La "reacción de hidrólisis" se lleva a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (28), en un solvente inerte en presencia de un ácido o una base.

Los ejemplos de "ácido" incluyen ácido clorhídrico concentrado y ácido sulfúrico concentrado.

Los ejemplos de la "base" incluyen "bases inorgánicas".

La cantidad del "ácido" y la "base" a usar es usualmente 0,1 equivalentes con respecto a una cantidad de solvente, y prefereiblemente 1 equivalente con respecto a una cantidad de solvente, con respecto al compuesto (28).

Los ejemplos del "solvente inerte" incluye un solvente a base de alcohol, un solvente aromático, un solvente a base de hidrocarburo alifático, un solvente a base de éter y un solvente a base de hidrocarburo. Estos son preferiblemente utilizados luego de la mezcla con agua en proporciones adecuadas o también puede usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles el THF, metanol, etanol y similares.

La temperatura de reacción es usualmente -78 ºC a 250 ºC y, preferiblemente, 0 ºC a 150 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 48 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 24 horas.

La "reacción de esterificación" puede llevarse a cabo mediante un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

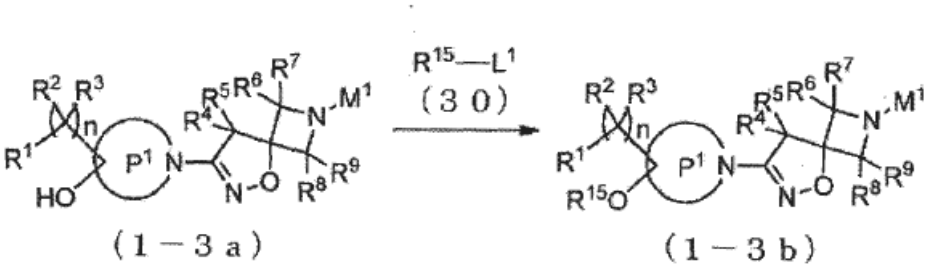
El compuesto (8-3) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción mediante desprotección del compuesto (29).

La reacción de desprotección puede llevarse a cabo mediante un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

Un compuesto (1-3b), que es el compuesto (1-3) en el que R^{12} es OR^{15}, puede prepararse mediante, por ejemplo, el método descrito en el siguiente Esquema de reacción 14.

<Esquema de reacción 14>

[Quím. 18]



(en el que cada símbolo tiene la misma definición que anteriormente y R^{15} es un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-10}.)

El compuesto (1-3a) puede prepararse según, por ejemplo, el método descrito en el Esquema de reacción 8, un método conocido por sí mismo, o un método análogo al mismo.

El compuesto (1-3b) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de alquilación del compuesto (1-3a). La presente reacción se llevó a cabo mediante, por ejemplo, la reacción del compuesto (1-3a) con el compuesto (30) en un solvente inerte en presencia de una base.

Con respecto al compuesto (30), puede usarse un producto disponible comercialmente o un producto preparado según un método conocido por sí mismo o también puede usarse un método análogo al mismo. La cantidad del compuesto (30) a ser usada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (1-3a).

Los ejemplos de la "base" incluye "base inorgánica", "sales básicas", "aminas terciarias", "hidruros de metales álcali o metales alcalinotérreos", "amidas de metal" y "alcóxidos de metal". La cantidad de "base" a ser usada es usualmente 1 equivalente a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto (1-3a).

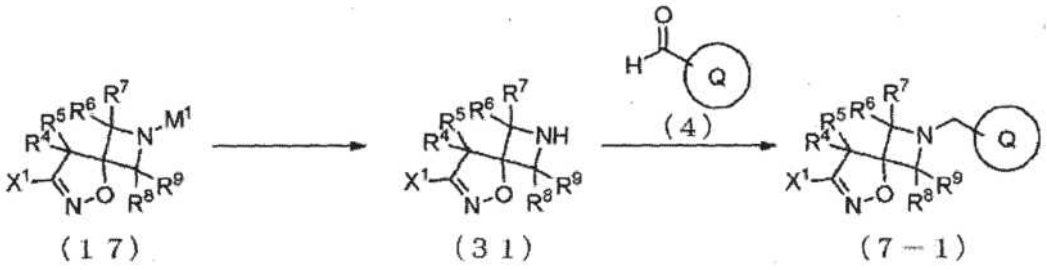
Los ejemplos de "solventes inertes" incluyen un solvente a base de nitrilo, un solvente a base de amida, un solvente a base de hidrocarburo halogenado, un solvente a base de éter y un solvente aromático. Estos pueden usarse luego de la mezcla de dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Entre estos, son preferibles el THF, DMF, tolueno y similares.

La temperatura de reacción es usualmente -100 ºC a 150 ºC y, preferiblemente, -70 ºC a 100 ºC. El tiempo de reacción es usualmente 0,1 horas a 48 horas y, preferiblemente, 0,5 horas a 24 horas.

Un compuesto (7-1) que es el compuesto (7) en el que R^{10} y R^{11} son ambos átomos de hidrógeno pueden prepararse mediante, por ejemplo, el método descrito en el siguiente Esquema de reacción 15.

<Esquema de reacción 15>

[Quím. 19]



(en el que cada símbolo tiene la misma definición mencionada anteriormente).

El compuesto (17) puede prepararse según, por ejemplo, el método descrito en el Esquema de reacción 9, un método conocido por sí mismo, o un método análogo al mismo.

El compuesto (31) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción mediante desprotección del compuesto (17).

La reacción de desprotección puede llevarse a cabo según un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980).

El compuesto (7-1) puede prepararse mediante, por ejemplo, una reacción de aminación reductora del compuesto (31) con el compuesto (4). La presente reacción se lleva a cabo de la misma manera que el método para la preparación del compuesto (1-1) del compuesto (**2**) en el Esquema de reacción 1.

La presente invención se describe adicionalmente en detalle con respecto a los Ejemplos a continuación, Ejemplos de prueba y Ejemplos de formulación, pero la presente invención no se limita a estos y puede modificarse dentro de un alcance que no se aleja del alcance de la presente invención.

La "temperatura ambiente" en los Ejemplos a continuación denota usualmente aproximadamente 10 ºC a aproximadamente 35 ºC. La relación en el solvente mezclado denota una relación en volumen a menos que se especifique lo contrario. % denota % en peso a menos que se especifique lo contrario.

En a cromatografía de columna en gel, cuando se describe NH, se utilizó un gel de sílice unido a aminopropilsilano. En la HPLC (Cromatografía líquida de alto rendimiento), cuando se describe C18, se utilizó un gel de sílice unido a octadecilo. La relación de los solventes de elución se denota en una relación en volumen a menos que se especifique lo contrario. Adicionalmente, en la fase móvil, la descripción de "agua/acetonitrilo (sistema que contiene TFA al 0.1 %)" o similar significa que se utilizaron agua y acetonitrilo con 0.1 % en volumen de TFA luego de mezclarlos en relaciones adecuadas. En SFC (Cromatografía de fluido supercrítica), se describen las columnas utilizadas, respectivamente. La relación de los solventes de elución denota una relación en volumen a menos que se especifique lo contrario. Adicionalmente, en la fase móvil, la descripción de "dióxido de carbono / metanol/dietilamina " o similares significa que el dióxido, metanol y dietilamina de carbono se utilizan luego de mezclarlos en relaciones adecuadas.

Se utilizan las siguientes abreviaturas en los Ejemplos a continuación.

THF: tetrahidrofruano

DMF: dimetilformamida

DMF: 1,2-dimetoxietano

DMSO: dimetilsulfóxido

Se midió la resonancia magnética nuclear de protones ^{1}H-NMR mediante NMR tipo transformada de Fourier. El cambio químico en el espectro de 1H NMR se describe en **8** unidades (ppm) cuando el pico de un material estándar interno se establece en 0 ppm mediante el uso tetrametilsilano (TMS) como el material estándar interno, y la constante de acoplamiento se describe en Hertz (Hz). Para el análisis, se utilizaron ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. Los protones tales como un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo y un grupo amino pueden no mostrarse porque el pico puede ser muy bajo.

Las abreviaturas utilizadas en otras partes de la presente especificación tienen los siguientes significados.

s: singlete

d: doblete

t: triplete

q: cuarteto

quin: quinteto

m: multiplete

br: amplio

J: constante de acoplamiento Hz: Hertz

CDCh: cloroformo deuterado

DMSO-d_6: dimetilsulfóxido-d_6

CD_3OD: metanol deuterado

^{1}H-NMR: resonancia magnética nuclear de protones

TFA: ácido trifluoroacético

El MS (espectro de masas) se midió mediante LC/MS (cromatografía líquida espectrómetro de masas). Con respecto al método de ionización, se utilizó un método ESI (Ionización por electrospray) o un método APCI (Ionización química a presión atmosférica). Para el modo de ionización, se describieron varios puntos de datos mediante ambos o cualquiera de un modo positivo (ESI+) o un modo negativo (ESI-). Los datos indican los valores encontrados. Generalmente, se observó un pico de ion molecular, pero pueden observarse picos derivados de isótopos en algunos casos (por ejemplo, compuestos que tienen átomos de bromo). Adicionalmente, en el caso de un compuesto que tiene un grupo terc-butoxicarbonilo (-Boc), puede observarse un pico luego de la eliminación de un grupo terc-butoxicarbonilo o un grup terc-butilo como un ion de fragmento en algunos casos. Además, en el caso de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo (-OH), puede observarse un pico luego de la eliminación de H_2O como un ion de fragmento. En el caso de una sal, se observa generalmente un pico de ion molecular o un pico de ion de fragmento de forma libre.

Ejemplo 1

1-(2-((2,6'dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

A) 4-bromo-3,5-dietoxibenzoato de etilo

Se agregaron carbonato de potasio (89,0 g) y yodoetano (60,1 g) a una solución de ácido 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoico (50,0 g) en DMF (300 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua, se llevó a cabo la extracción mediante acetato de etilo y el resultado se lavó con una solución salina saturada. La capa orgánica obtenida se pasó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo) y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó secuencialmente con dietil éter y hexano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (55,8 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40 (3H, t J = 7,1 Hz), 1,49 (**6**H, t, J = 7.0 Hz), 4,17 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,21 (2H, s).

B) 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregaron acetato de paladio (1,98 g), fosfato de tripotasio (112 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (43,1 g) y una triciclohexilfosfina (solución de tolueno al 20 %, 31,2 mL) a una mezcla de 4-bromo-3,5-dietoxibenzoato de etilo (55,8 g), tolueno (300 mL) y agua (150 mL) y el resultado se calentó y se agitó durante la noche a 90 ºC en una atmósfera de argón. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó agua, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo y el resultado se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (50,7 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (6H, t, J = 6.9 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,03 (4H, q, J = 6,9 Hz), 4,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,99-7,14 (2H, m), 7,28-7,41 (4H, m).

C) 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó una solución de 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato (50,7 g) en THF (200 mL) a una suspensión de hidruro de litio aluminio (4,34 g) en THF (200 mL) en enfriamiento de hielo. Luego de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, se le agregaron agua (4,5 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuosa 1 M (4,5 mL), el resultado se agitó durante 5 minutos y se le agregó, adicionalmente, agua (13,5 mL). Luego de que la mezcla de reacción se agitara durante **1** hora, se filtró mediante celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se agregó un complejo de trióxido de azufre-piridina (48,6 g) a una solución del residuo obtenido y trietilamina (63,8 mL) en DMSO (250 mL), y el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó agua (450 mL) a la mezcla de reacción y se recolectaron los sólidos precipitados mediante filtración. Se llevó a cabo la recristalización (etanol/agua) del sólido obtenido, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (36,9 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (6H, t, J = 7.0 Hz), 4,06 (4H, q, J = 6,9 Hz), 7,08 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,13 (2H, s), 7,34 (2H, dd, J = 9,0, 5,6 Hz), 9,94 (1H, s).

D) 3-metilenoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Luego de que se agregara terc-butóxido de potasio (13,3 g) a una mezcla de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (38,7 g) y THF (150 mL) a 0 ºC, el resultado se agitó durante 1 hora. Se agregó una solución de 3-oxoazetidina-1-

carboxilato de terc-butilo (16,9 g) en THF (50 mL) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 2 horas a 50 ºC. Luego de que se agregara agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en una solución en la que el acetato de etilo y hexano se mezclan a una relación de 1:3, el resultado se filtró mediante el uso de celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (10,9 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,45 (9H, s), 4,46-4,51 (4H, m), 4,96-5,02 (2H, m).

E) 7-bromo-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo

Se agregó carbonato de hidrógeno (101 g) a una mezcla de 3-metilenoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (20,4 g), bromuro hidroxicarbonimídico (48,8 g) y acetato de etilo (400 mL), el resultado se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 4 horas a 50 ºC. Luego de que se agregara agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el resultado se filtró mediante celite y el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (27,8g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (9H, s), 3,44 (2H, s), 4,02-4,07 (2H, m), 4,26- 4,32 (2H, m).

F) 7-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-ena-2-carboxilato de terc-butilo

Se agregaron 7-bromo-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (15,0 g), piperidina-4-carboxilato de etilo (11,3 g) y carbonato de sodio (15,3 g) a DMF (60 mL) y el resultante se agitó durante 4 horas a 130 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó agua y se llevó a cabo la extracción la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/diisopropil éter), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (15,1 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,38 (9H, s), 1,52(2H,d, J= 10,2 Hz), 1,80 (2H, d, J = 11,8 Hz), 2,50 (1H, brs), 2,84 (2H, t, J = 11,6 Hz), 3.33 (2H, s), 3,43 (2H, d, J = 12,9 Hz), 3,88 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,98-4,12 (4H, m).

G) 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (3,50 g) a ácido fórmico (14 mL), el resultado se agitó durante 1 hora a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (3,03 g) a una solución del residuo obtenido y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (2,75 g) en THF (20 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Luego de que se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), se llevó a cabo la cristalización (hexano/diisopropil éter) mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (4,04 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07-1,22 (9H, m), 1,46-1,59 (2H, m), 1,80 (2H, d, J - 11,8 Hz), 2,50 (1H, brs), 2,83 (2H, t, J = 11,4 Hz), 3,17 (2H, d, J = 7,7 Hz), 3,30 (2H, s), 3,41-3,49 (4H, m), 3,57 (2H, s), 3,95 (4H, q, J = 6,8 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,61 (2H, s), 7,09-7,18 (2H, m), 7,23-7,31 (2H, m).

Ejemplo 2

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (46 mL) a una solución de 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (8,20 g) en etanol (30 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 1 hora a 70 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M a temperatura ambiente, el solvente se retiró mediante destilación hasta la mitad de la cantidad del mismo bajo presión reducida, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Se llevó a cabo la recristalización (diisopropil éter/etanol) del sólido obtenido, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (6,06 g).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (**6**H, t, J = 7,0 Hz), 1,63-1,75 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,41-2,51 (1H, m), 2,89-

3,00 (2H, m), 3,38 (2H, s), 3,55-3,66 (4H, m), 3,77 (2H, d, J = 9,7 Hz), 3,85 (2H, s), 4,00 (4H, q, J = 7,0 Hz), 6,69 (2H, s), 7,06 (2H, t, J = **8,8** Hz), 7,28 (2H, dd, J = 8,3,5,8 Hz).

Ejemplo 3

trans-4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

A) trans-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de metilo

Se agregó un complejo de borano-tetrahidrofurano (solución de THF 1,1 M, 83 mL) en gotas a una solución de ácido trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (12,2 g) en THF (300 mL) a -40 ºC, el resultado se agitó durante 1 hora a la misma temperatura, y se agitó durante 2 horas a 0 ºC. Luego de que se agregaron agua y una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción a 0 ºC, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (7,19 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,92-1,08 (2H, m), 1,39-1,52 (3H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,20-2,32 (1H, m), 3,47 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,67 (3H, s).

B) trans-4-formilciclohexanocarboxilato de metilo

Se agregó un complejo de trióxido-piridina de azufre (12,6 g) a una solución de trans-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de metilo (6.83 g) y trietilamina (12,0 g) en DMSO (200 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (4,44g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23-1.38 (2H, m), 1,44-1,56 (2H, m), 2,03-2,15 (4H, m), 2,17-2,33 (2H, m), 3,68 (3H, s), 9,63 (1H, s).

C) trans-4-((E)-(hidroxiimino)metil)ciclohexanocarboxilato de metilo

Se agregó clorhidrato de hidroxiamina a una mezcla de trans-4-formilciclohexanocarboxilato de metilo (4,41 g), carbonato de hidrógeno de sodio (2,39 g) y metanol (100 mL) a temperatura ambiente, el resultado se agitó durante 2 horas a la misma temperatura y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se le agregó agua al residuo y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,69 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17-1,35 (2H, m), 1,40-1,57 (2H, m), 1,88-1,99 (2H, m), 2,00-2,11 (2H, m), 2,15-2,35 (2H, m), 3,67 (3H, s), 7,33 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,60 (1H, s).

D) 7-(trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo

Se agregó N-clorosuccinimida (2,88 g) a una solución de trans-4-((E)-(hidroxiimino)metil)ciclohexanocarboxilato de metilo (3,63 g) in DMF (70 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante dietil éter. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó trietilamina (1.98 g) a una solución de 3-metileneazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,32 g) en THF (80 mL), el resultado se agitó durante 30 minutos a 80 ºC, se le agregó una solución del residuo obtenido anteriormente en THF (20 mL) y el resultado se agitó durante 16 horas a la misma temperatura. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna en de de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,40g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29-1,57 (13H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,04-2,14 (2H, m), 2,25-2,41 (2H, m), 3,15 (2H, s), 3,68 (3H, s), 3,96 (2H, d, J = 9,8 Hz), 4,23 (2H, d, J = 9,8 Hz).

E) Clorhidrato de trans-4-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

Una solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 M (30 mL) a una solución de 7-(trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (2,58 g) en acetato de etilo (20 mL) y el resultado se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,53 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24-1,47 (4H,m), 1,82-1,90 (2H,m), 1,91-2,00 (2H,m), 2,25-2,40 (2H, m), 3,37 (2H, s), 3,59 (3H, s), 4,07-4,14 (2H, m), 4,15-422 (2H, m), 9,22 (2H, brs).

F) trans-4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

Se agregó trietilamina (211 g) a una mezcla de clorhidrato de trans-4-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (301 mg), 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (391 mg) y THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 20 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (442 mg) a esta y el resultado se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Adicionalmente, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (221 mg) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (435 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (6H, t, J = 6,9 Hz), 1,31-1,43 (2H, m), 1,44-1,57 (2H, m), 1,95-2,03 (2H, m), 2,04-2,13 (2H, m), 2,24-2,43 (2H, m), 3,20 (2H, s), 3,41 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,51 (2H, d, J = 8,7 Hz), 3,63-3,70 (5H, m), 3,96 (4H, q, J = 6,9 Hz), 6,54 (2H, s), 7,04 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,32 (2H, dd, J = 8,5,5,7 Hz).

Ejemplo 4

Ácido trans-4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M (2 mL) a una mezcla de trans-4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (417 mg), THF (5 mL) y etanol (5 mL), el resultado se agitó durante 2 horas a 50 ºC y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y luego se recolectó el sólido obtenido mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (327 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,23-1,42 (4H, m), 1,82-1,89 (2H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,12-2,22 (1H, m), 2,25-2,36 (1H, m), 3,20-3,27 (4H, m), 3,44 (2H, d, J = 8,3 Hz), 3,58 (2H, s), 3,95 (4H, q, J = 6,9 Hz), 6,61 (2H, s), 7,11-7,18 (2H, m), 7,23-7,31 (2H, m), 12,06 (1H, brs).

Ejemplo 5

Ácido (1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidin-4-il)acético

A) Clorhidrato de 7-bromo-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno

Mediante el uso de 7-bromo-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,67-3,77 (2H, m), 4,12-4,23 (2H, m), 4,25-4,34 (2H, m), 9,14 (2H, brs).

B)

7-bromo-2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno

Mediante el uso de clorhidrato de 7-bromo-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa F del Ejemplo 3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,09-1,18 (**6**H, m), 3,32 (2H, d, J = 8,4 Hz), 3,50-3,65 (6H, m), 3,95 (4H, q, J = 6,9 Hz), 6,61 (2H, s), 7,10-7,19 (2H, m), 7,27 (2H, dd, J = 8,3,6,0 Hz).

C)

Ácido (1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidin-4-il)acético

Se agitó una mezcla de piperidin-4-ilacetato de etilo (222 mg), 7-bromo-2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-

oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno (400 mg), carbonato de sodio (229 mg) y n-butanol (3 mL) durante 2 horas a 200 ºC en radiación de microondas. Luego de que se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtraron las materias no solubles y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo). Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M a una solución del residuo obtenido en etanol (3,0 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos a 70 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (176 mg).

Ejemplo 6

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6 -en-7-il)azetidina-3-carboxílico

Mediante el uso de clorhidrato de azetidina-3-carboxilato de etilo y 7-bromo-2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 5.

Ejemplo 7

1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

A) piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-terc-butilo

Se agregó cloroformiato de bencilo (29,5 mL) a una solución de piperidina-4-carboxilato de etilo (25,0 g) y diisopropiletilamina (55,5 mL) en THF (150 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 2 horas a 0 ºC. Luego se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa, ácido clorhídrico 1 M y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (30,1 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,58-1,73 (2H, m), 1,88 (2H, brs), 2,38-2,52 (1H, m), 2,93 (2H, t, J = 11,6 Hz), 4,01-4,19 (4H, m), 5,13 (2H, s), 7,27-7,40 (5H, m).

B) 4-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-etilo

Se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (solución de THF 1,0 M, 233 mL) a una solución de piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-etilo (40,0 g) en THF (160 mL) a -40 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -40 ºC, se le agregó yodometano (39,0 g) y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite y se separó la capa orgánica del filtrado. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (34,0 g).

^{1}HNMR (400MHz,$CDCl_3$) δ 1,20 (3H,s), 1,26 (3H,t, J = 7,0Hz), 1,31-1,44 (2H,m), 2,08 (2H, d, J = 13,2 Hz), 2,99-3,13 (2H, m), 3,86 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,12 (2H,s), 7,28-7,39 (5H,m).

C) 4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó hidróxido de paladio al 20 % (50 % de contenido de agua, 4,00 g) a una solución de 4-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-etilo (34.0 g) en metanol (340 mL) y el resultado se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Luego de que se retiró el catalizador mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (19,0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,31-1,42 (2H, m), 2,08 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,62-2,74 (2H, m), 2,87-2,96 (2H, m), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz).

D)

7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo

Se agregaron 7-bromo-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (18,0 g), 4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (14,8 g) y carbonato de sodio (19,7 g) a DMF (90 mL) y el resultado se agitó durante la noche a 130 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se llevó a

cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (18,1 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (3H, s), 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,31-1,46 (11H, m), 1,93 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,87 (2H, t, J = 10,4 Hz), 3,23-3,36 (4H, m), 3,88 (2H, d, J = 9,3 Hz), 4,02 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,11 (2H, q, J = 6,9 Hz).

E)

1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (608 mg) a ácido fórmico (3 mL), el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (507 mg) a una solución del residuo obtenido y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (460 mg) en THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (717 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05-1,24 (12H, m), 1,35-1,47 (2H, m), 1,93 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,86 (2H, t, J = 10,4 Hz), 3,16 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,29 (4H, brs), 3,46 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,57 (2H, s), 3,94 (4H, q, J = 6,9 Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,61 (2H, s), 7,09-7,19 (2H, m), 7,23-7,30 (2H, m).

Ejemplo 8

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 M (3,5 mL) a una solución de 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (658 mg) en etanol (6 mL), y el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, se agitó durante 30 minutos y luego el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Luego de que se agitó el sólido obtenido durante 30 minutos a 70 ºC en etanol hidratado, el sólido obtenido se recolectó mediante filtración y se lavó con etanol hidratado, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (566 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,09-1,19 (9H, m), 1,37 (2H, t, J = 9,8 Hz), 1,91 (2H, d, J = 13,3 Hz), 2,88 (2H, t, J = 10,4 Hz), 3,16 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,23-3,38 (4H, m), 3,46 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,57 (2H, s), 3,95 (4H, q, J = 7,0 Hz), 6,61 (2H, s), 7,10-7,19 (2H, m), 7,22-7,31 (2H,m).

Ejemplo 9

Ácido 1-(2-((1-etil-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

A) 1-etil-1H-indol-6-carbaldehído

Se agregó terc-butóxido de potasio (170 mg) a una solución de 1H-indol-6-carbaldehído (200 mg) en THF (10 mL), el resultado se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y se le agregó yodoetano (236 mg), y el resultado se agitó adicionalmente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó mediante acetato de etilo, el resultado se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (196 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,33 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,58 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,66-7,79 (2H, m), 8,13 (1H, s), 10,02 (1H, s).

B)

1-(2-((1-etil-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro [3,4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 1-etil-1H-indol-6-carbaldehído y 7-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 425,4.

C)

Ácido 1-(2-((1-etil-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((1-etil-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo, el compuesto del título se obtuvo de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 10

Ácido 1-(2-((3-cloro-1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) Ácido 4-(1-etil-1H-pirrol-2-il)-3-(metoxicarbonil)buta-3-enoico

Se agregó terc-butóxido de potasio (35,4 g) a una solución de 1H-pirrol-2-carbaldehído (25,0 g) en THF (300 mL), el resultado se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, se le agregó yodoetano (49,2 g) y el resultado se agitó durante 1 hora a 70 ºC. La mezcla de reacción se diluyó mediante el uso de acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó terc-butóxido de potasio (71,1 g) a una solución del residuo obtenido y dimetilsuccinato (69,4 g) en THF (500 mL) y el resultado se calentó hasta reflujo durante 1 hora. El solvente de la mezcla de reacción se retiró mediante filtración hasta 1/3 de la cantidad bajo presión reducida y se diluyó mediante hexanos y agua. Luego se ajustó un pH de la capa acuosa hasta pH 1 con ácido clorhídrico 6, se llevó a cabo la extracción del mismo mediante acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (50,5g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,41-3,54 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,06 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,15-6,24 (1H, m), 6,38-6,45 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,58-7,71 (1H, m), 12,40 (1H, brs).

B) 1-etil-4-hidroxi-1H-indol-6-carboxilato de metilo

Se calentó una solución de ácido 4-(1-etil-1H-pirrol-2-il)-3-(metoxicarbonil)buta-3-enoico (50,0 g), ácido acético (10 mL) y anhídrido acético (199 mL) en tolueno (400 mL) hasta reflujo durante la noche. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, se neutralizó con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada y luego se separó el resultado. Se llevó a cabo la extracción en la capa acuosa mediante el uso de acetato de etilo, se lavó la capa orgánica recolectada con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro. Luego de que se obtuvo la capa orgánica se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice, se concentró bajo presión reducida. Se agregó metóxido de sodio (45,5 g) a una solución en la que el residuo obtenido se disolvió en metanol (400 mL) y el resultado se calentó hasta reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta 1/3 de la cantidad de la misma bajo presión reducida. Se agregó el residuo obtenido a una solución mezclada de acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 M a 0 ºC y el resultado se separó. Se llevó a cabo la extracción en la capa acuosa mediante el uso de acetato de etilo, se lavó la capa orgánica recolectada con una solución salina saturada y se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y se concentró. El residuo obtenido se lavó con hexano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (33,0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,83 (3H, s), 4,22 (2H, q,J = 7,2 Hz), 6,53 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,02 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,60 (1H, s), 9,79 (1H, brs)

C) 1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-carboxilato de metilo

Se agregaron carbonato de potasio (958 mg), 1-etil-4-hidroxi-1H-indol-6-carboxilato de metilo (760 mg) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,21 g) a DMF (5,0 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a 80 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó mediante acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (695 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,88 (3H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,94 (2H, q, J = 8,9 Hz), 6,53 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,22 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,89 (1H,s).

D) 1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-carbaldehído

En enfriamiento con hielo, se agregó 1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (690 mg) a una suspensión de hidruro de litio aluminio (174 mg) en THF (30 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos. Se agregó decahidrato de sulfato de sodio a la mezcla de reacción, el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura

ambiente y luego se separó la materia insoluble mediante filtración. Se agregó dióxido de manganeso (1,99 g) al filtrado obtenido y el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego de que el catalizador se retiró mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se lavó con hexano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (505 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,33 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,96 (2H, q, J= **8,8** Hz), 6,56 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,14 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,94 (1H, s), 9,98 (1H, s).

E) 3-cloro-1-etil-4-(2,2,2-trifiuoroetoxi)-1H-indol-6-carbaldehído

Se agregó N-clorosuccinimida (269 mg) a una solución de 1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-carbaldehído (496 mg) en acetonitrilo (5,0 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (432 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 306,0.

F) Clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)pipeiridina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 3.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,07-1,23 (**6**H, m), 1,36-1,47 (2H, m), 1,94 (2H, d, J = 13,3 Hz), 2,88 (2H, t, J = 10,5 Hz), 3,22-3,33 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,98-4,24 (**6**H, m), 9,26 (1H, brs), 9,42 (1H, brs).

G) 1-(2-((3-cloro-1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo y 3-cloro-1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa F del Ejemplo 3.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 571,6.

H) Ácido 1-(2-((3-cloro-1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((3-cloro-1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 11

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)pirrolidina-3-carboxílico

A) 7-(3-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo

Mediante el uso de clorhidrato de 3-carboxilato de metilpirrolidina y 7-bromo-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa F del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340,3.

B) 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)pirrolidina-3-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 7-(3-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 512,5.

C) Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)pirrolidina-3-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)pirrolidina-3-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (6H, t, J = 6,9 Hz), 1,95-2,16 (2H, m), 3,01-3,12 (1H, m), 3,12-3,52 (10H, m), 3,58 (2H, s), 3,95 (4H, q, J = 6,9 Hz), 6,61 (2H, s), 7,10-7,18 (2H,m), 7,23-7,3 l(2H,m).

Ejemplo 12

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-8-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-8-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-1-carboxilato de terc-butilo

Se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (solución de THF 1 M 5,44 mL) a una solución de 7-(4-(etoxicarbonil)piperidin-l-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (1,00 g) en THF (10 mL) en el intervalo de -15 ºC a -5 ºC, el resultado se agitó durante 1 hora en el intervalo de -10 ºC a 0 ºC y luego se agregó yodometano (0,339 mL). Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se le agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada a 0 ºC y se llevó a cabo la extracción mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Luego de que se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), se llevó a cabo la cristalización (hexano/acetato de etilo) mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (320 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,02 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,16 (3H, s), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32-1,49 (11H, m), 1,88-2,01 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 10,6 Hz), 3,26-3,40 (3H, m), 3,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,75-3,91 (2H, m), 4,06-4,18 (3H, m).

B) 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-8-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpipeiidin-1-il)-8-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (320 mg) a ácido fórmico (2 mL), el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (257 mg) a una solución del residuo obtenido y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (233 mg) en THF (5 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (380mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,09-1,21 (12H, m), 1,33-1,51 (2H, m), 1,88-2,01 (2H, m), 2,82-2,93 (2H, m), 3,02-3,17 (2H, m), 3,25-3,38 (4H, m), 3,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,58 (2H, s), 3,95 (4H, q, J = 6,9 Hz), 4,11 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,61 (2H, s), 7,10-7,19 (2H, m), 7,23-7,32 (2H, m).

C)

1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-8-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (3.0 mL) a una solución de 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-8-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (360 mg) en etanol (4 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y ácido clorhídrico 1 M, y el resultado se agitó durante 30 minutos. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (290 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,09-1,19 (9H, m), 1,27-1,45 (2H, m), 1,92 (2H, t, J = 13,6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 10,5 Hz), 3,06 (1H, d, J = 7,2 Hz), 3,13 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,19-3,43 (4H, m), 3,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,59 (2H, s), 3,95 (4H, q, J = 6,9 Hz), 6,61 (2H, s), 7,10-7,19 (2H, m), 7,22-7,31 (2H, m), 12,44 (1H, brs).

Ejemplo 13

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)pirrolidina-4-carboxílico

A) 7-(3-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo

Mediante el uso de piperidina-3-carboxilato de etilo y 7-bromo-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa F del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 368,4.

B) 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-3-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(3-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 540,6.

C)

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-3-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-3-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la del Ejemplo 2.

Ejemplo 14

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico

A) 7-(4-(etoxicarbonil)-4-fluoropiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo

Mediante el uso de clorhidrato de 4-fluoropiperidina-4-carboxilato de etilo y 7-bromo-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa F del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 386,4.

B) 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-fluoropiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 558,6.

C)

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-fluoropiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 15

Ácido 3-(1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidin-4-il)propiónico

A) 4-((1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo

Se agregó terc-butóxido de potasio (2,04 g) a una solución de etil(dietoxifosforil)acetato (3,54 g) en THF (40 mL), el resultado se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente y luego se le agregó 4-formilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (3,00 g). Luego de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó mediante acetato de etilo y una solución de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,50 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,37 (2H, d, J = 11,0 Hz), 1,75 (2H, d, J = 11,9 Hz), 2,31 (1H, dd, J = 7,0,3**,6** Hz), 2,85 (2H, brs), 4,13-4,26 (4H, m), 5,13 (2H, s), 5,80 (1H, dd, J = 15,8,1,1 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 15,8,6,5 Hz), 7,28-7,41 (5H, m).

B) 3-(piperidin-4-il)propanoato de etilo

Mediante 4-((1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 7.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09-1,29 (5H, m), 1,32-1,46 (1H, m), 1,58 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,70 (2H, d, J = 12,9 Hz), 2,32 (2H, t, J =. 7,8 Hz), 2,52-2,67 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 12,3 Hz), 3,18 (1H, brs), 4,13 (2H, q, J = 7,1 Hz).

C) 7-(4-(3-etoxi-3-oxopropil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo

Mediante el uso de 3-(piperidin-4-il)propanoato de etilo y 7-bromo-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa F del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,13-1,29 (5H, m), 1,38-1,47 (10H, m), 1,55-1,64 (2H, m), 1,71 (2H, d, J = 12,4 Hz), 2,32 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,79 (2H, t, J = 12,2 Hz), 3,19 (2H, s), 3,57 (2H, d, J = 12,7 Hz), 3,98 (2H, d, J = 9,5 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,20 (2H, d, J = 9,5 Hz).

D) 3-(1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidin-4-il)propanoato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(3-etoxi-3-oxopropil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 568,6.

E) Ácido 3-(1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidin-4-il)propiónico

Mediante el uso 3-(1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidin-4-il)propanoato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 16

Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoato de etilo

Una mezcla de ácido 4-bromo-3,5-dihidioxibenzoico (150 g), ácido sulfúrico concentrado (5 mL) y etanol (1000 mL) se calentó hasta reflujo durante 24 horas y el solvente se retiró mediante destilación bajo la presión reducida. El residuo se diluyó mediante acetato de etilo, el resultado se lavó secuencialmente con agua, una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa y una solución salina saturada. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se lavó con hexano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (157g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (3H, t, J = 7,13 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,18 Hz), 5,87 (2H, brs,), 7,32 (2H,s).

B) 4-bromo-3-etoxi-5-hidroxibenzoato de etilo

Una mezcla de yodoetano (15,3 mL), carbonato de potasio (26,5 g), 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoato de etilo (50,0 g) y DMF (250 mL) se agitó durante 15 horas a 50 ºC. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (19,8g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (3H, t, J = 7,13 Hz), 1,48 (3H, t, J = 6,99 Hz), 4,16 (2H, q, J = 6,99 Hz), 4,37 (2H, q, J - 7,08 Hz), 5,74 (1H, s), 7,13 (1H, d, J= 1,79 Hz), 7,34 (1H, d, J=1,79Hz).

C) 4-bromo-3-etoxi-5-((2-metoxietoxi)metoxi)benzoato de etilo

Se agregó (clorometoxi)-2-metoxietano (7,64 mL) en gotas a una mezcla de carbonato de potasio (4,62 g), 4-bromo-3-etoxi-5-hidroxibenzoato de etilo (9,67 g) y DMF (200 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 días a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (10,34 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (3H, t, J = 7,13 Hz), 1,49 (3H, t, J = 6,99 Hz), 3,38 (3H, s), 3,53-3,64 (2H, m), 3,83-3,96 (2H, m), 4,17 (2H, q, J = 6,99 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,11 Hz), 5,39 (2H, s), 7,22-7,28 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 1,70 Hz).

D) 2-etoxi-4'-fluoro-6-((2-metoxietoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 4-bromo-3-etoxi-5-((2-metoxietoxi)metoxi)benzoato (10,4 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (4,63 g), tetrakistrifenilfosfina paladio(0) (1.59 g), carbonato de sodio (7,01 g), DMF (150 mL) y agua (100 mL)

durante 15 horas a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (7,45 g).

^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 -1,32 (3H, m), 1,36-1,43 (3H, m), 3,36 (3H, s), 3,43-3,50 (2H, m), 3,59-3,65 (2H, m), 4,04 (2H, q,J = 6,99 Hz), 4,40 (2H, q, J = 6,80 Hz), 5,17 (2H, s), 7,00,15 (2H, m), 7,28-7,40 (3H, m), 7,51 (1H, d, J = 1,42 Hz).

E) (2-etoxi-4'-fluoro-6-((2-metoxietoxi)metoxi)bifenil-4-il)metanol

Se agregó hidruro de litio aluminio (721 mg) a una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-((2-metoxietoxi)metoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo (7,45 g) y THF (100 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se agregó decahidrato de sulfato de sodio (6,12 g) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó mediante acetato de etilo, se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente a temperatura ambiente, y luego se filtró mediante celite. Se concentró el filtrado a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (5,40 g).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 1,20-1,27 (3H, m), 3,34 (3H, s), 3,43-3,50 (2H, m), 3,60-3,67 (2H, m), 3,94-4,03 (2H, m), 4,66-4,72 (2H, m), 5,13 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,85-6,89 (1H, m), 7,02-7,10 (2H, m), 7,27-7,33 (2H, m).

F) 2-etoxi-4'-fluoro-6-((2-metoxietoxi)metoxi)bifenil-4-carbaldehído

Se agregó un complejo de trióxido de azufre-piridina (7,36 g) a una mezcla de (2-etoxi-4'-fluoro-6-((2-metoxietoxi)metoxi)bifenil-4-il)metanol (5,40 g), trietilamina (9,67 mL) y DMSO (100 mL) a temperatura ambiente y se agitó el resultado durante 1 hora a la misma temperatura. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (4,84 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23-1,34 (3H, m), 3,35 (3H, s), 3,49 (2H, dd, J=5,52, 3,73 Hz), 3,67 (2H, dd, J = 5,48, 3,78 Hz), 3,98-4,12 (2H, m), 5,21 (2H, s), 7,09 (2H, t, J = 8,59 Hz), 7,20 (1H, s), 7,28-7,35 (2H, m), 7,39 (1H, s), 9,94 (1H, s).

G) 2-etoxi-4'-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carbaldehído

Una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-((2-metoxietoxi)metoxi)bifenil-4-carbaldehído (4,84 g), ácido clorhídrico 6 M (50 mL) y metanol (50 mL) se agitó durante 1 hora a 80 ºC. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo un sólido. Se llevó a cabo el fraccionamiento del sólido obtenido mediante HPLC ((C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene acetato de amonio 5 mM) y se concentró la fracción obtenida. Se agregó ácido clorhídrico 1 M al residuo para acidificar y se llevó a cabo la extracción del mismo mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se lavó con hexano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,20 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24-1,31 (3H, m), 4,06 (2H, q, J = 7,02 Hz), 5,16 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 1,32 Hz), 7,13 (1H, d, J = 1,42 Hz), 7,16-7,24 (2H, m), 7,31-7,42 (2H, m), 9,92 (1H,s).

H) Trifluorometanosulfoanto de 6-etoxi-4'-fluoro-4-formilbifenil-2-ilo

Se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 1,29 g) a una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carbaldehído (4,20 g) y DMF (50 mL) a 0 ºC. Luego de que se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a la misma temperatura, se le agregó bis(trifluorometanosulfonimida) de N-fenilo (6,92 g) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (4,03 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33 (3H, t, J = 6,99 Hz), 4,13 (2H, q, J = 6,99 Hz), 7,04-7,22 (2H, m), 7,28-7,40 (2H, m), 7,45-7,58 (2H,m), 9,99 (1H, s).

I) 2-etoxi-4'-fluoro-6-metilbifenil-4-carbaldehído

Se agitó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 6-etoxi-4'-fluoro-4-formilbifenil-2-ilo (1,00 g), borato de metilo (458 mg), tetrakistrifenilfosfina paladio (147 mg), carbonato de sodio (1,35 g), DME (3 mL) y agua (2 mL) durante 1 hora a 100 ºC en radiación de microondas en una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (440 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23 (3H, t, J = 6,99 Hz), 2,16 (3H, s), 4,03 (2H, q, J = 6,99 Hz), 7,02-7,21 (4H, m), 7,29 (1H, s), 7,38 (1H, dd, J = 1,37,0,61 Hz), 9,96 (1H, s).

J) 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (650 mg) y ácido fórmico (10 mL) durante 1 hora a 60 ºC. El solvente de la mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida, se le agregó tolueno al residuo y luego se retiró el solvente mediante destilación nuevamente a presión reducida. Luego de una mezcla del residuo obtenido, se agitó 2-etoxi-4'-fluoro-6-metilbifenil-4-carbaldehído (440 mg) y THF (30 mL) durante 15 minutos a temperatura ambiente, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (542 mg) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 10 minutos. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (730 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 524,5.

K) Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agitó una mezcla de 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (730 mg), una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (5 mL), etanol (5 mL) y THF (5 mL) durante 5 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregaron ácido clorhídrico 2 M (5 mL) y agua, y el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se recolectó el sólido precipitado mediante filtración, se llevó a cabo la recristalización (acetona/metanol) del sólido obtenido, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (410 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,04-1,18 (**6**H, m), 1,37 (2H, ddd, J = 13,50, 9,91, 3,97 Hz), 1,91 (2H, d, J = 13,69 Hz), 1,98 (3H, s), 2,79-2,99 (2H, m), 3,14 (2H, d, J = 8,50 Hz), 3,21-3,37 (4H, m), 3,45 (2H, d, J = 8,50 Hz), 3,55 (2H, s), 3,92 (2H, q, J = 6,99 Hz), 6,79 (2H, d, J = 3,78 Hz), 7,13-7,25 (4H, m), 12,41 (1H, br, s,).

Ejemplo 17

Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-etoxi-4'-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-carbaldehido

Se agregó hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite, 50,7 mg) a una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carbaldehido (300mg) y DMF (5 mL) a 0 ºC. Luego de que se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos a la misma temperatura, se le agregó 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (0,136 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregaron carbonato de potasio (319 mg) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,249 mL) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 2 horas a 80 ºC. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de esta mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (350 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (3H,t,J = 6,99 Hz), 4,03-4,13 (2H, m), 4,28 (2H, q, J = 8,03 Hz), 7,02-7,16 (3H, m), 7,23 (1H, d, J = 1,32 Hz), 7,28-7,38 (2H, m), 9,95 (1H, s).

B) 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de

terc-butilo (189 mg) y ácido fórmico (2 mL) durante 1 hora a 60 ºC. El solvente de la mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida, se le agregó tolueno al residuo y luego se retiró el solvente mediante destilación nuevamente a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido, 2-etoxi-4'-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-carbaldehído (170 mg) y THF (10 mL) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (158 mg) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 10 minutos. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), se llevó a cabo la cristalización (hexano) mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (170 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 608,1.

C)

Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-dia**7**aspiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agitó una mezcla de 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (155 mg), una solución de hidróxido de sodio acuosa 1 M (3 mL), etanol (2 mL) y THF (2 mL) durante 3 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregaron ácido clorhídrico 1 M (3 mL) y agua, y el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se recolectó el sólido precipitado mediante filtración, se llevó a cabo la recristalización (acetona/metanol) del sólido obtenido, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (125 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,09-1,21 (**6**H, m), 1,28-1,45 (2H, m), 1,91 (2H, d, J - 13,50 Hz), 2,81-2,97 (2H, m), 3,18 (2H, d, J = 8,50 Hz), 3,22-3,36 (4H, m), 3,47 (2H, d, J = 8,59 Hz), 3,59 (2H, s), 3,98 (2H, q, J = 6,99 Hz), 4,63 (2H, q, J = 8,94 Hz), 6,73 (2H, s), 7,08-7,20 (2H, m), 7,22-7,35 (2H, m), 12,40 (IH, br. s.).

Ejemplo 18

Ácido 4-bencil-1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

A) 4-bencilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-etilo

Mediante el uso de (bromometil)benceno y piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 7.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,44 (2H, t, J = 10,7 Hz), 1,93 (2H, d, J = 13,3 Hz), 2,73-2,94 (4H, m), 3,87 (2H, d, J = 13,6 Hz), 4,05 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,06 (2H, s), 7,05 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,17-7,40 (8H, m).

B) 4-bencilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante 4-bencilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la de la Etapa C del Ejemplo 7.

^{1}HNMR (400MHz,DMSO-d_6) δ 1,12 (3H,t, J = 7,1 Hz), 1,29-1,41 (2H,m), 1,87 (2H,d, J = 12,9 Hz), 2,42 (2H, t, J = 11,2 Hz), 2,68-2,86 (4H, m), 3,12 (1H, brs), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,04 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,16-7,29 (3H, m).

C) 7-(4-bencil-4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo

Mediante el uso de 4-bencilpiperidina-4-carboxilato de etilo y 7-bromo-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa F del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ = 458,5.

D) 4-bencil-1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-bencil-4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08-1,21 (9H, m), 1,51 (2H, t, J = 10,6 Hz), 1,92 (2H, d, J = 13,4 Hz), 2,74 (2H, t, J = 11,9 Hz), 2,80 (2H, s), 3,15 (2H, d, J = 7,4 Hz), 3,28 (2H, s), 3,36-3,49 (4H, m), 3,57 (2H, s), 3,94 (4H, q, J = **6,8** Hz),

3,99-4,11 (2H, m), 6,61 (2H, s), 7,05 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,10-7,18 (2H, m), 7,18-7,31 (5H, m).

E) Ácido 4-bencil-1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 4-bencil-1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 19

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se enfrió una solución de piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-etilo (10,0 g) a -10 ºC y se le agregó bistrimetilsililamida de litio (solución de THF 1 M, 62 mL). Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -10 ºC, se le agregó yodoetano (10,7 g) y el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción a 0 ºC, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo una materia aceitosa. Se agregó hidróxido de paladio al 20 % (50 % de contenido de agua, 1,00 g) a una solución de la materia aceitosa obtenida en metanol (100 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Luego de que se retiró el catalizador mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (4,50 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,81 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,30-1,42 (2H, m), 1,55 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,06-2,18 (2H, m), 2,60-2,73 (2H, m), 2,91-3,02 (2H, m), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz).

B) 7-(4-(etoxicarbonil)-4-etilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo

Se agregaron 7-bromo-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (5,00 g), 4-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo (4,45 g) y carbonato de sodio (5,46 g) a DMF (5 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 130 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Luego de que se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), se llevó a cabo la cristalización (hexano/diisopropil éter) mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (5,14 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,75 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,30-1,44 (11H, m), 1,45-1,57 (2H, m), 1,97 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,78 (2H, t, J = 11,3 Hz), 3,25-3,41 (4H, m), 3,87 (2H, d, J = 9,2 Hz), 4,02 (2H, d, J = 9,4 Hz), 4,12 (2H, q, J = 7,1 Hz).

C) 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)-4-etilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (440 mg) a ácido fórmico (2 mL), el resultado se agitó durante 30 minutos a 60 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (354 mg) a una solución del residuo obtenido y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (321 mg) en THF (5,0 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (500 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 568,6.

D

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 M (3,0 mL) a una solución de 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo (450 mg) en etanol (6,0 mL). Luego de que se agitó un resultado durante 1 hora a 60 ºC, se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 8 M (4.0 mL) y el resultado se agitó durante la noche a 80 ºC. Luego la mezcla de reacción se enfrió

hasta temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con etanol y acetato de etilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (402 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78 (3H, t, 1 = 7,3 Hz), 1,15 (**6**H, t, J = **6,8** Hz), 1,34 (2H, t, J = 10,4Hz), 1,44-1,54(2H,m), 1,93 (2H, d, J = 12,8 Hz),2,81 (2H,t J= 11,2Hz), 3,16 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,21-3,39 (4H, m), 3,46 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,57 (2H, s), 3,90-3,99 (4H, m), 6,61 (2H, s), 7,14 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,22-7,32 (2H, m).

Ejemplo 20

Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo

Se agregó ácido clorhídrico 2 M (90 mL) a una solución de 4-amino-3-hidroxibenzoato de metilo (6.00 g) en acetonitrilo (30 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos a 0 ºC. Se le agregó una solución acuosa (15 mL) de nitrito de sodio (2,97 g) y el resultado se agitó durante 30 minutos a 0 ºC. Se agregó una solución acuosa de yoduro de potasio (23,8 g) a la mezcla de reacción, el resultado se agitó durante 1 hora a 0 ºC y luego se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución de carbonato de sodio saturada acuosa y una solución de tiosulfato de sodio saturada acuosa, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (8,10 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,82 (3H, s), 7,14 (1H, dd, J = 8,0,1,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,2 Hz), 10,80 (1H, bis).

B) 3-etoxi-4-yodobenzoato de metilo

Mediante 3-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo y yodoetano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,91 (3H, s), 4,16 (2H, q, J = 6,9 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,2,1,6 Hz), 7,42 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,0 Hz).

C) 2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 3-etoxi-4-yodobenzoato de metilo y ácido (4-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,94 (3H, s), 4,11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,06-7,14 (2H, m), 7,35 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,51-7,57 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 7,9,1,6 Hz).

D) (2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metanol

Se agregó una solución de 2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (981 mg) en THF (10 mL) en gotas a una mezcla de hidruro de litio aluminio (285 mg) y THF (20 mL) a 0 ºC, y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregaron, de forma secuencial, agua (0,5 mL), hidróxido de sodio acuoso 1 M (0,5 mL) y agua (1,5 mL) a la mezcla de reacción a 0 ºC, el resultado se filtró mediante celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (880 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,74 (1H, brs), 4,06 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,71 (2H, brs), 6,96-7,02 (2H, m), 7,08 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,51 (2H, dd, J = 8,5,5,5 Hz).

E) 2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó perrutenato de tetrapropilamonio (62,8 mg) a una mezcla de (2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metanol (880 mg), N-óxido de 4-metilmorfolina (628 mg), un tamiz molecular 4A (1,7 g) y acetonitilo (30 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (647 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,13 (2H, q, J = 6,9 Hz), 7,12 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,43-7,59 (5H, m), 9,99 (1H, s).

F) 1-(2-((2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo y 2-etoxi-4'-

fluorobifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa F del Ejemplo 3.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 510,3.

G) Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilata de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 21

Ácido 1-(2-((1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d][1,3]tiazol-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

Se agregó ácido sulfúrico (16 mL) a una mezcla de (1Z)-1-ciano-3-metoxi-3-oxoprop-1-eno-2-olato de potasio (41,0 g), clorhidrato de (4-fluorofenil)hidrazina (40,0 g) y THF (500 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, se agregó agua al residuo obtenido. El resultado se neutralizó con carbonato de sodio y se llevó a cabo la extracción del mismo mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (7,50 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,82 (2H, brs), 3,91 (3H, s), 6,15 (1H, s), 7,16-7,21 (2H, m), 7,55-7,58 (2H,m).

B) 1-(4-fluorofenil)-5-(isobutirilamino)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

Se agregó lentamente cloruro de 2-metilpropanoilo (3,30 g) en gotas a una solución de 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazole-3-carboxilato de metilo (7,50 g) y trietilamina (9,10 g) en diclorometano (100 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 3 horas a 15 ºC. Se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la capa orgánica se separó. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (7,60 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15-1,20 (**6**H, m), 2,43-2,50 (1H, m), 3,92 (3H, s), 7,09 (1H, s), 7,10-7,20 (2H, m), 7,28(1H, brs), 7,43-7,46 (2H, m).

C) 4-bromo-1-(4-fluorofenil)-5-(isobutirilamino)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

Se agregó N-bromosuccinimida (4,45 g) a una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-(isobutirilamino)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (7,60 g) en diclorometano (100 mL) y el resultado se agitó durante 3 horas a 20 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se filtró, el solvente se retiró mediante destilación, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (7,2 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17 (6H, d, J=6,8 Hz), 2,43-2,50 (1H, m), 3,96 (3H, s), 6,83 (1H, brs), 7,11-7,15 (2H, m), 7,44-7,47 (2H, m).

D) 1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d][1,3]tiazol-3-carboxilato de metilo

Se agregó un reactivo de Lawesson (15,0 g) a una solución de 4-bromo-1-(4-fluorofenil)-5-(isobutirilamino)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (7,20 g) en tolueno (100 mL) y el resultado se agitó durante la noche a 100 ºC. Luego la mezcla de reacción se filtró, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó carbonato de cesio (8,20 g), N,N'-dimetiletilenodiamina (500 mg) y yoduro de cobre (500 mg) a una solución del residuo obtenido en dietil éter (50 mL) y el resultado se agitó durante 3 horas a 40 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que la mezcla de reacción se filtró, se retiró el filtrado mediante destilación bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtiene el compuesto del título (1,30 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,49 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,38-3,44 (1H, m), 4,02 (3H, s), 7,18 7,22 (2H, m), 8,25-8,29 (2H, m).

E) (1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d][1,3]tiazol-3-il)metanol

Se agregó lentamente borohidruro de sodio (1,37 g) a una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d][1,3]tiazol-3-carboxilato de metilo (1,30g), cloruro de calcio (451 mg), THF (10 mL) y metanol (10 mL) a -30 ºC y el

resultado se agitó durante 2 horas a 25 ºC. Se agregó agua a la mezcla de reacción, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se llevó a cabo la extracción del mismo mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (741 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 292,0.

F) 1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d][1,3]tiazol-3-carbaldehído

Se agregó trietilamina (0,574 mL) y un complejo de trióxido de azufre-piridina (437 mg) a una solución de (1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d][1,3]tiazol-3-il)metanol (400 mg) en DMSO (10 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó mediante acetato de etilo y se lavó con una solución salina saturada. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (317 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50 (**6**H, d, J = 6,9 Hz), 3,20-3,62 (IH, m), 7,17-7,31 (2H, m), 8,18-8,38 (2H, m), 10,08 (1H, s).

G) Ácido 1-(2-((1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d][1,3]tiazol-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxiato de etilo y 1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d][1,3]tiazol-3-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa F del Ejemplo 3 y el Ejemplo 2.

Ejemplo 22

Ácido 4-metil-1-(2-(3-metil-5-(1-feniletoxi)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

Mediante ácido 3-hidroxi-5-metil benzoico, (1-bromoetil)benceno y clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A y la Etapa C del Ejemplo 1, la Etapa F del Ejemplo 3 y el Ejemplo 2.

Ejemplo 23

1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-i])nietil)-5-oxa-2.6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

A) 4-bromo-3-etoxi-5-hidroxibenzoato de etilo

Se agregó hidruro de sodio (dispersión de 60 % de aceite, 3,86 g) a una solución de 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoato de etilo (12,3 g) en DMF (100 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó yodoetano (4,15 mL) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (8,87 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,35-1,43 (3H, m), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,134,22 (2H, m), 4,37 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,75 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,8 Hz).

B) 2-etoxi-4'-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregó acetato de paladio (344 mg) a una mezcla de 4-bromo-3-etoxi-5-hidroxibenzoato de etilo (8,87 g), fosfato de tripotasio (19,5 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (10,7 g), triciclohexilfosfina (solución de tolueno al 20 %, 5,45 mL), tolueno (80 mL) y agua (40 mL) y el resultado se agitó durante la noche a 90 ºC en una atmósfera de argón. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó mediante acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada. Luego de que se secó la capa orgánica en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (9,34 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,39 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,06 (1H, s), 7,14-7,23 (3H, m), 7,30-7,39 (3H, m).

C) 2-etoxi-4'-fluoro-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)bifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (8,66 mL) a una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carboxilato de etilo (13,0 g) y piridina (80 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 20 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (15,6 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,43 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,10-7,19 (2H, m), 7,28-7,38 (2H, m), 7,64 (2H, s).

D) 2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)bifenil-4-carboxilato de etilo (15,6 g) ácido ciclopropilborónico (7,67 g), diciclohexilo (2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (2.20 g), solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (53.6 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (2,29 g) y tolueno (60 mL) se agitó durante 2 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (10,5 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,65-0,73 (2H, m), 0,73-0,83 (2H, m), 1,18-1,26 (3H, m), 1,40 (3H,t,J = 7,1 Hz), 1,56-1,67 (1H,m), 4,01 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,39 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,05-7,16 (2H, m), 7,20-7,31 (3H, m), 7,42 (1H, d, J = 1,4 Hz).

E) 2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó una solución de 2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo (10,5 g) en THF (50 mL) a una suspensión de hidruro de litio aluminio (1,21 g) en THF (50 mL) en un enfriamiento de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Luego de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, se le agregaron agua (1,2 mL), una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (1,2 mL), el resultado se agitó durante 5 minutos. Se agregó agua (3.6 mL) a la mezcla de reacción, el resultado se agitó durante 30 minutos, se filtró y luego se concentró el filtrado a presión reducida. Se agregó dióxido de manganeso (13,9 g) a una solución del residuo obtenido en tolueno (60 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que la mezcla de reacción se filtró, se retiró el solvente mediante filtración bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (7,79 g).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCI3) δ 0,66-0,77 (2H, m), 0,80-0,91 (2H, m), 1,24 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,60-1,74 (1H, m), 4,03 (2H, q, J = 6,9 Hz), 7,03 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,08-7,18 (2H, m), 7,22-7,31 (3H, m), 9,94 (1H, s).

F) (2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (1,05 g) a ácido fórmico (5 mL), el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (872 mg) a una solución del residuo obtenido del 2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluoiobifenil-4-carbaldehído (780 mg) en THF (10 mL), y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,37 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,57 (2H, d, J = 4,1 Hz), 0,71 (2H, d, J = 7,5 Hz), 1,06-1,22 (9H, m), 1,34-1,53 (3H, m), 1,93 (2H, d, J = 13,4 Hz), 2,86 (2H, t, J = 10,4 Hz), 3,13 (2H, d, J = 7,7 Hz), 3,28 (4H, brs), 3,43 (2H, d, J = 7,7 Hz), 3,54 (2H, s), 3,92 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,10 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,42 (1H, s), 6,76 (1H, s), 7,13-7,32 (4H, m).

Ejemplo 24

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuosa 4 M (4 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (1,15 g) en ethanol (10 mL), y el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta

temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, se recolectó el sólido mediante filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se lavó con etanol hidratado, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (880 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 5 0,57 (2H, d, J = 4,0 Hz), 0,71 (2H, d, J = 7,5 Hz), 1,02-1,20 (6H, m), 1,37 (2H, t, J = 10,0 Hz), 1,43-1,53 (1H, m), 1,91 (2H, d, J = 13,3 Hz), 2,88 (2H, t, J = 10,7 Hz), 3,14 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,20-3,33 (4H, m), 3,43 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,54 (2H, s), 3,92 (2H, q,J= 6,8 Hz), 6,42 (1H, s), 6,76 (1H, s), 7,14-7,32 (4H, m).

Ejemplo 25

Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-metoxilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-etoxi-4'-fluoro-6'-metoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite, 30,4 mg) a una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carbaldehído (300 mg) y DMF (10 mL) a 0 ºC. Luego de que se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a la misma temperatura, se le agregó yodometano (0,215 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 horas a temperatura ambiente. Se agregó hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite, 13,8 mg) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (195 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,82 (3H, s), 4,06 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,97-7,17 (4H, m), 7,29-7,38 (2H, m), 9,96 (1H, s).

B) 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-methoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-etoxi-4'-fluoro-6-metoxibifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 540,5.

C)

Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-metoxilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 26

Ácido 1-(2-((4'-fluoro-2-propilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) Trifluorometanosulfonato de 2-alil-4-formilfenilo

Mediante el uso de 3-alil-4-hidroxibenzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa H del Ejemplo 16.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,55 (2H, d, J = 6,5 Hz), 5,12-5,27 (2H, m), 5,94 (1H, ddt, J = 16,9, 10,2, 6,6 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,79-7,93 (2H, m), 10,02 (1H, s).

B) (4'-fluoro-2-propilbifenil-4-il)metanol

Se agitó una mezcla de fosfato de tripotasio (3,61 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (1,19 g), acetato de paladio(II) (0,064 g), triciclofosfina (solución de tolueno al 20 %, 0,796 g), trifluorometanosulfonato de 2-alil-4-formilfenilo (1,67 g), tolueno (40 L) y agua (20 mL) durante 15 horas a 90 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y se filtraron las materias insolubles. El filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo una materia aceitosa (1,16 g). Una mezcla de la materia aceitosa obtenida (1,16 g), 10 % de paladio en carbono (55 % de contenido de agua, 100 mg) y acetato de etilo (20 mL) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Luego de que se retiró el catalizador mediante filtración, se concentró el filtrado bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo),

mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (850 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,81 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,36-1,55 (2H, m), 1,68 (1H, t, J = 5,90 Hz), 2,47-2,61 (2H, m), 4,72 (2H, d, J = 5,67 Hz), 6,97-7,37 (7H, m).

C) 4'-fluoro-2-propilbifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de (4'-fluoro-2-propilbifenil-4-il)metanol, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 3.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,83 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,41-1,61 (2H, m), 2,55-2,70 (2H, m), 7,07-7,18 (2H, m), 7,21-7,30 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 7,84 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 7,84, 1,70 Hz), 7,81 (1H, d, J= 1,42 Hz), 10,04 (1H, s).

D) 1-(2-((4'-fluoro-2-propilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 4'-fluoro-2-propilbifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 508,5.

E)

Ácido 1-(2-((4'-fluoro-2-propilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((4'-fluoro-2-propilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 27

Ácido 1-(2-(3,5-diclorobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó 3,5-diclorobezaldehído (35,0 mg) y trietilamina (10,1 mg) a una mezcla de clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (31,8 mg) y THF (0,5 mL). Luego de que se agitó el resultado durante 5 horas a temperatura ambiente, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (42,4 mg) y el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego de que se agregaron una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturado (1 mL) y acetato de etilo (3 mL) a la mezcla de reacción, se agitó el resultado, se llevó a cabo la extracción de la capa orgánica y el solvente se evaporó mediante el uso de un aparato de pulverización de aire. El residuo se purificó mediante el uso de HPLC (columna: YMCTriartC18, fase móvil: acetonitrilo/solución de bicarbonato de amonio acuoso 10 mM), y el solvente se evaporó mediante un aparto de pulverización de aire. Se agregaron etanol (0,5 mL), THF (0,5 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (0,50 mL) al residuo obtenido, el resultado se agitó durante la noche a 60 ºC y el solvente se evaporó mediante un aparato de pulverización de aire. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de HPLC (columna: YMCTriartC18, fase móvil: acetonitrilo/solución de bicarbonato de amonio acuoso 10 mM), y el solvente se evaporó mediante un aparto de pulverización de aire, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,80 mg).

Ejemplo 28

Ácido 1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo y 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 27.

Ejemplo 29

Ácido 1-(2-((4,5-dibromo-2-tienil)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo y 4,5-dibromotiofeno-2-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 27.

Ejemplo 30

Ácido 4-metil-1-(2-((1-fenil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo y 3-fenil-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 27.

Ejemplo 31

Ácido 1-(2-(2-bromo-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo y 2-bromo-5-etoxibenzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 27.

Ejemplo 32

Ácido 1-(2-(4-(4-fluorofenoxi)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato y 4-(4-fluorofenoxi)benzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 27.

Ejemplo 33

Ácido 1-(2-(4-(benciloxi)-3-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo y 4-(benciloxi)-3-etoxibenzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 27.

Ejemplo 34

Ácido 1-(2-((7-etoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo y 7-etoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carbaldehído se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 27.

Ejemplo 35

Ácido 1-(2-(3,5-dibromobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo y 3,5-dibromobenzaldehído se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 27.

Ejemplo 36

Ácido 1-(2-(4-cloro-5-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo y 4-cloro-2-metoxibenzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 27.

Ejemplo 37

Ácido 1-(2-(3-bromobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo y 3-bromobenzaldehído se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 27.

Ejemplo 3**8**

Ácido 1-(2-((2-anilino-4-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo y 2-anilino-4-cloro-1,3-tiazol-5-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 27.

Ejemplo 39

Ácido 1-(2-(3-etoxi-4-((5-metil-2-fenil-1,3-oxazo1-4-il)metoxi)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de clorhidrato de 4-metil-1-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo y 3-etoxi-4-((5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)metoxi)benzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 27.

Ejemplo 40

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-7-etoxi-1-benzofuran-5-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-

carboxílico

A) 3-etoxi-4-hidroxi-5-yodobenzaldehído

Luego de que se agregó yoduro de sodio (19,84 g) a una mezcla de 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (20.0 g), acetonitrilo (300 mL) y agua (60 mL), se le agregó hipoclorito de terc-butilo (14,9 mL) en gotas a 0 ºC y el resultado se agitó durante 20 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluyó mediante acetato de etilo y agua, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución de tiosulfato de sodio saturado y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (acetronitrilo/agua), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (20,3 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,) δ 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz), 4,16 (2H, q, J = 6,7 Hz), 7,40 (1H, s), 7,87 (1H, s), 9,74 (1H, s), 10,48 (1H, bis).

B) (2-ciclopropil-7-etoxi-1-benzofuran-5-il)metanol

Se agregó tetrahidroborato de sodio (433 mL) a una mezcla de 3-etoxi-4-hidroxi-5-yodobenzaldehído (1,52 g), THF (40 mL) y metanol (10 mL), el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se le agregó adicionalmente tetrahidroborato de sodio (197 mg) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego de que se agregó una solución de cloruro de amonio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso del acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida.

Se agregó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (1,80 g) a una mezcla del residuo obtenido, etinilciclopropano (516 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (365 mg), yoduro de cobre(I) (99,0 mg), THF (40 mL) y DMF (20 mL), el resultado se agitó durante 16 horas a 70 ºC en una atmósfera de argón. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía de columna de gel en sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (661 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88-1,03 (4H, m), 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,67 (1H, brs), 2,04 (1H, s), 4,25 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,68 (2H, s), 6,26 (1H, d, J = 0,7 Hz), 6,75 (1H, d, J = 1,3 Hz), 6,99-7,02 (1H,m).

C) 2-ciclopropil-7-etoxi-1-benzofuran-5-carbaldehído

Mediante el uso de (2-ciclopropil-7-etoxi-1-benzofuran-5-il)metanol, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa B del Ejemplo 3.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 231,1.

D) 1-(2-((2-ciclopropil-7-etoxi-1-benzofuran-5-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-7-etoxi-1-benzofuran-5-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 496,3.

E) Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-7-etoxi-1-benzofuran-5-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-ciclopropil-7-etoxi-1-benzofuran-5-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 41

Ácido 1-(2-(3-cloro-5-etoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-cloro-5-etoxi-4-hidroxibenzaldehída

Se agregó hidróxido de sodio (60 % de dispersión en aceite, 143 g) a una solución de 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (5,41 g) en THF (100 mL) a 0 ºC, se agitó el resultado durante 30 minutos a la misma temperatura. Se agregó una solución de N-clorosuccinimida (4,56 g) en THF (100 mL) en gotas a esta y el resultado se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución de cloruro de amonio saturada acuosa a la mezcla de reacción y se

lavó el sólido precipitado con una solución mezclada en la que el acetato de etilo y hexano se mezcló en una relación de 1:1. Se llevó a cabo la extracción en la solución de lavado obtenida mediante el uso de una solución mezclada en la que el acetato de etilo y hexano se mezcló en una relación de 1:1. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,59 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (3H, t, J = **6,8** Hz), 4,17 (2H, q, J = **6,8** Hz), 7,39 (1H, s), 7,58 (1H, s), 9,77 (1H, s), 10,44 (1H, bre).

B) 3-cloro-5-etoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído

Mediante el uso de 3-cloro-5-etoxi-4-hidroxibenzaldehído, 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano y trofluorometanosulfonato de 2,2,2-trifiuoroetilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la de la Etapa A del Ejemplo 17.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,17 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,51 (2H, q, J = 8,3 Hz), 7,36 (1H, s), 7,51 (1H, s), 9,85 (1H, s).

C) 1-(2-(3-cloro-5-etoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 3-cloro-5-etoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 548,2.

D) Ácido 1-(2-(3-cloro-5-etoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-cloro-5-etoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 42

Ácido 1-(2-((2-etoxi-6-etil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

I) 2-etoxi-4'-fluoro-6-metilbifenil-4-carbaldehído

Se agitó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 6-etoxi-4'-fluoro-4-formilbifenil-2-ilo (1,23 g), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1,21 g), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (257 mg), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (287 mg), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (6,27 mL) y tolueno (20 mL) durante 2 horas a 100 º en una atmósfera de argón. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de que se secó la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (463 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 (3H, t, J = 6,8 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,29 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,87 (1H, d, J = 17,4 Hz), 6,36 (1H, dd, J = 17,5, 11,1 Hz), 7,17-7,33 (4H, m), 7,46 (1H, s), 7,89 (1H, s), 10,05 (1H, s).

B) 2-etoxi-6-etil-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agitó una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-vinilbifenil-4-carbaldehído (450 mg), hidróxido de paladio al 20 % (50 % de contenido de agua, 50 mg) y acetato de etilo (20 mL) (dispersión del 50 % en aceite, 50 mg) durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador mediante filtración, se concentró el filtrado bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (285 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,00 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,14 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,41 (2H, q, J = 7,4 Hz), 4,03 (2H, q, J = 6,9 Hz), 7,16-7,30 (4H, m), 7,38 (1H, s), 7,52 (1H, s), 10,00 (1H, s).

C) 1-(2-((2-etoxi-6-etil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (392 mg) a ácido fórmico (3 mL), el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (327 mg) a una solución del residuo

obtenido y 1-dietoxi-6-etil-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (280 mg) en THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (481 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,09 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,12-1,22 (6H, m), 1,41 (2H, t, J = 10,1 Hz), 1,93 (2H, d, J = 13,4 Hz), 2,30 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,87 (2H, t, J - 10,5 Hz), 3,15 (2H, d, J = 7,7 Hz), 3,29 (4H, brs), 3,45 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,57 (2H, s), 3,91 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,79 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,10-7,26 (4H, m).

D) Ácido 1-(2-((2-etoxi-6-etil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2.73 mL) a una solución de 1-(2-((2-etoxi-6-etil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (420 mg) en etanol (5 mL) y el resultado se agitó durante 1 horas a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y ácido clorhídrico 1 M, y el resultado se agitó durante 20 minutos. Luego de que se recolectó el sólido precipitado mediante filtración, se llevó a cabo la recristalización (metanol hidratado) del sólido obtenido, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (325 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,03-1,18 (**6**H,m), 1,36 (2H,t, J = 10,2 Hz), 1,91 (2H, d, J = 13,1 Hz), 2,30 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,89 (2H, t, J = 10,8 Hz), 3,15 (2H, d, J = 7,7 Hz), 3,20-3,37 (4H, m), 3,45 (2H, d, J = 7,4 Hz), 3,57 (2H, s), 3,91 (2H, q, J = 6,7 Hz), 6,79 (2H, d, J = 4,6 Hz), 7,05-7,35 (4H, m), 12,40 (1H, brs).

Ejemplo 43

Ácido 1-(2-((2-cloro-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3 -etoxi-4-nitrobenzoato de etilo

Se agregó yodoetano (38,9 g) a una mezcla de ácido 3-hidroxi-4-nitrobenzoico (15,2 g), carbonato de potasio (45,9 g) y DMF (250 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 15 horas a la misma temperatura. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (7,55 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,25 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,42 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,65-7,69 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,77-7,82 (1H, m).

B) 4-amino-3-etoxibenzoato de etilo

Se agregó 10 % de paladio en carbono (55 % de contenido de agua, 1,00 g) a una mezcla de 3-etoxi-4-nitrobenzoato de etilo (7,55 g), THF (100 mL) y etanol (100 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (6,60 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 (3H, t, J = 6,9 Hz), 4,13 (2H, q, J = 6,7 Hz), 4,21 (2H, brs), 4,32 (2H, q, J = 6,9 Hz), **6,66** (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,45 (1H, s), 7,54(1H, d, J = 8,0 Hz).

C) 4-amino-3-cloro-5-etoxibenzoato de etilo

Se agregó una solución de N-clorosuccinimida (1,43 g) en acetonitrilo (20 mL) en gotas a una solución de 4-amino-3-etoxibenzoato de etilo (2,04 g) en acetonitrilo (40 mL) a temperatura ambiente, el resultado se agitó durante 3 horas a 60 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se diluyó mediante acetato de etilo y agua, y luego de que se separó la capa orgánica, la capa orgánica obtenida se lavó de forma secuencial con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,82 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,13 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,33 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,58 (2H, brs), 7,35 (1H, s), 7,65 (1H, s).

D) 3-cloro-5-etoxi-4-yodobenzoato de etilo

Se agregó nitrito de isoamilo (1,49 mL) en gotas a una mezcla de 4-amino-3-cloro-5-etoxibenzoato de etilo (1,81 g), diyodometano (2,39 mL) y acetonitrilo (50 mL) a temperatura ambiente, el resultado se agitó durante 1 hora a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante filtración bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,42 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,49-1,53 (3H, m), 4,17 (2H, q,J = **6,8** Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,28 (1H, brs), 7,73 (1H, s).

E) 2-cloro-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregó (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (223 mg) a una mezcla de 3-cloro-5-etoxi-4-yodobenzoato de etilo (539 mg), ácido (4-fluorofenil)borónico (319 mg), fluoruro de cesio (639 mg) y DME (15 mL) y el resultado se agitó durante 16 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (396 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,04 (2H, q, J - 6,8 Hz), 4,40 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,12 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,22-7,30 (2H, m), 7,51 (1H, s), 7,76 (1H,s).

F) (2-cloro-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metanol

Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 M, 2 mL) en gotas a una solución de 2-cloro-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo (378 mg) (8 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se agregó decahidrato de sulfato de sodio a la mezcla de reacción a 0 ºC, el resultado se filtró mediante el uso de celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (314 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,75 (1H, brs), 3,98 (2H, q, J = **6,8** Hz), 4,70 (2H, d, J = 4,6 Hz), 6,89 (1H, s), 7,06-7,13 (3H, m), 7,21-7,28 (2H, m).

G) 2-cloro-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó un complejo de trióxido de azufre-piridina (479 mg) a una mezcla de (2-cloro-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metanol (422 mg), trietilamina (457 mg) y DMSO (15 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se le agregaron adicionalmente un complejo de trióxido de azufre-piridina (479 mg) y trietilamina (457 mg) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (388 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (3H, t, J = 6,9 Hz), 4,06 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,10-7,17 (2H, m), 7,24-7,30 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,4 Hz), 9,94 (1H, s).

H) 1-(2-((2-cloro-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (375 mg) y ácido fórmico (5 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregaron 2-cloro-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (384 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (417 mg) a una solución del residuo en THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente.

Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhídrido y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (443 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19-1,29 (9H, m), 1,40-1,51 (2H, m), 2,07-2,16 (2H, m), 2,92-3,04 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,32-3,43 (4H, m), 3,55 (2H, d, J = 8,0 Hz), 3,63 (2H, s), 3,95 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,16 (2H, q,J = 7,0 Hz), 6,77 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,09 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,21-7,25 (2H,m).

I) Ácido 1-(2-((2-cloro-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,5 mL) a una solución de 1-(2-((2-cloro-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (401 mg) en etanol (15 mL), el resultado se agitó durante 2 horas a 60 ºC. Se le agregó una solución de hidróxido de sodio 2 M (2 mL) y el resultado se agitó 1 hora a 70 ºC. Adicionalmente, la solución de hidróxido de sodio 2 M (1 mL), el resultado se agitó durante 2 horas a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido obtenido se recolectó mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (174 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,10-1,18 (**6**H, m), 1,32-1,43 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,83-2,94 (2H, m), 3,17 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,31 (4H, bis), 3,47 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,61 (2H, s), 3,99 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,97 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,18-7,30 (4H, m), 12,39 (1H, brs).

Ejemplo 44

Ácido 1-(2-(4-(benciloxi)-3-cloro-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-(benciloxi)-3-cloro-5-etoxibenzaldehído

Mediante el uso de 3-cloro-5-etoxi-4-hidroxibenzaldehído y (bromometil)benceno, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,49 (3H, t, J = 6,9 Hz), 4,15 (2H, q, J = 6,9 Hz), 5,18 (2H, s), 7,30-7,40 (4H, m), 7,46-7,54 (3H, m), 9,83 (1H, s).

B) 1-(2-(4-(benciloxi)-3-cloro-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 4-(benciloxi)-3-cloro-5-etoxibenzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 556,3.

Ácido 1-(2-(4-(benciloxi)-3-cloro-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-(4-(benciloxi)-3-cloro-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 45

Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(morfolin-4-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3,5-dietoxi-4-yodobenzoato de etilo

Se agregó una solución de yoduro (139 g) en THF (350 mL) en gotas a una mezcla de 3,5-dihidroxibenzoato (50 g), carbonato de hidrógeno de sodio (69,2 g), THF (150 mL) y agua (50 mL), y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó mediante acetato de etilo (250 mL), se le agregó una solución de tiosulfito de sodio acuoso y el resultado se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó yodoetano (55,3 mL) y carbonato de potasio (114 g) a una solución del residuo obtenido en DMF (500 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó agua (500 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos.

Se recolectó el sólido precipitado mediante filtración, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (90,0 g).

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18-1,45 (9H, m), 4,14 (4H, q,J = 7,0 Hz), 4,32 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,08 (2H,s).

B) 3,5-dietoxi-4-(morfolin-4-il)benzoato de etilo

Se agregaron morfolina (1,08 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (189 mg), diciclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina (192 mg) y carbonato de cesio (5,37 g) a una solución de 3,5-dietoxi-4-yodobenzoato de etilo (1,50 g) en DMF (10 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora en BOX. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó mediante acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo),

mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (720 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 324,3.

C) 3,5-dietoxi-4-(morfolin-4-il)benzaldehído

Mediante el uso de 3,5-dietoxi-4-(morfolin-4-il)benzoato, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 10.

MS (ESI+): [M+H]+ 280,1.

D) 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(morfolin-4-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 3,5-dietoxi-4-(morfolin-4-il)benzaldehído y 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 545,5.

E) Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(morfolin-4-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(morfolin-4-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 46

Ácido 1-(2-((7-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-bromo-3-((2-metilprop-2-en-1-il)oxi)benzoato de etilo

Se agregó hidruro de sodio (dispersión del 60 % en aceite, 1,55 g) a una mezcla de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de etilo (7,90 g) y DMF (100 mL) a 0 ºC. Luego de que el resultado se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura, se le agregó 3-cloro-2-metilprop-1-eno (8,76 g) en gotas. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (9,02g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (3H, t, J = 7,13 Hz), 1,87 (3H, d, J = 0,47 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,08 Hz), 4,56 (2H, s), 5,00 - 5,10 (IH, m), 5,14-5,24 (1H, m), 7,45-7,56 (2H, m), 7,57-7,67 (1H,m).

B) 4-bromo-3-hidroxi-2-(2-metilprop-2-en-1-il)benzoato de etilo

Luego de que una mezcla de 4-bromo-3-((2-metilprop-2-en-1-il)oxi)benzoato de etilo (4,00 g) y N,N-dietilanilina (20 mL) se agitó durante 3 horas a 200 ºC bajo radiación de microondas, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se diluyó mediante acetato de etilo, se lavó de forma secuencial con ácido clorhídrico 1 M y una solución anhidra, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,63 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32-1,40 (3H, m), 1,81 (3H, d, J = 0,57 Hz), 3,80 (2H, s), 4,32 (2H, q, J = 7,18 Hz), 4,41 (IH, dd, J - 1,70,0,85 Hz), 4,77 (1H, dt, J = 2,97,1,44 Hz), 5,77 (IH, s), 7,29-7,34 (1H, m), 7,39-7,44 (1H, m).

C) 7-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-bromo-3-hidroxi-2-(2-metilprop-2-en-1-il)benzoato de etilo (480 mg) y ácido fórmico (3 mL) se calentó hasta reflujo durante 30 minutos. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (330 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (3H,t J = 7,13 Hz), 1,53 (**6**H, s), 3,43 (2H, s), 4,34 (2H, q, J = 7,18 Hz), 7,31-7,41 (2H, m).

D) (7-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metanol

Mediante el uso de 7-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 16.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50-1,55 (6H, m), 3,07-3,14 (2H, m), 4,57 (2H, d, J = 5,85 Hz), 6,71-6,76 (1H, m), 7,24-7,31 (1H, m).

E) 7-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carbaldehído

Mediante el uso de (7-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metanol, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa B del Ejemplo 3.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,55 (6H, s), 3,44 (2H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,12 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,12 Hz), 9,99 (1s).

F) 7-(4-fuorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carbaldehído

Mediante el uso de 7-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carbaldehído y ácido (4-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa D del Ejemplo 16.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,53 (6H, s), 3,41 (2H, s), 7,13 (2H, t, J = 8,73 Hz), 7,33-7,48 (2H, m), 7,74 (2H, dd,J = 8,73,5,52 Hz), 10,05 (1H, s).

G) 1-(2-((7-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carbaldehído y 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 536,6.

H) Ácido 1-(2-((7-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaspiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((7-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 47

Ácido cis-4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico

A) cis-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de metilo

Mediante el uso de ácido cis-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico, se obtuvo el compuesto de título en manera similar a la Etapa A del Ejemplo 3.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23-1,36 (2H, m), 1,52-1,66 (5H, m), 1,96-2,06 (2H, m), 2,54-2,62 (1H, m), 3,50 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,68 (3H, s).

B) cis-4-formilciclohexanocarboxilato de metilo

Mediante el cis-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 3.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,62-1,82 (**6**H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,32-2,40 (1H, m), 2,41 2,51 (1H, m), 3,67 (3H, s), 9,66 (1H, s).

C) cis-4-((E)-(hidroxiimino)metil)ciclohexanocarboxilato de metilo

Mediante el uso de cis-4-formilciclohexanocarboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 3.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,57-1,75 (6H, m), 1,92-2,07 (2H, m), 2,32-2,43 (1H, m), 2,54 (1H, bre), 3,68 (3H, s), 7,37 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,67 (1H, s).

D) 7-(cis-4-(metoxicarbonil)ciclohexil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo

Mediante el uso cis-4-((E)-(hidroxiimino)metil)ciclohexanocarboxilato de metilo y 3-metilenoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 3.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (9H, s), 1,59-1,76 (6H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,46-2,54 (1H, m), 2,59 (1H, brs), 3,13 (2H, s), 3,68 (3H, s), 3,96 (2H, d, J = 9,7 Hz), 4,23 (2H, d, J = 9,7 Hz).

E) Clorhidrato de cis-4-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

Mediante el uso de 7-(cis-4-(metoxicarbonil)ciclohexil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 3.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,52-1,72 (6H, m), 1,75-1,93 (2H, m), 2,48-2,53 (1H, m), 2,57 (1H, brs), 3,37 (2H, s), 3,60 (3H, s), 4,08-4,14 (2H, m), 4,16-4,22 (2H, m), 9,26 (2H, brs).

F) cis-4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

Mediante clorhidrato de cis-4-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa F del Ejemplo 3.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 525,6.

G) Ácido cis-4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico

Mediante el cis-4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la del Ejemplo 2.

Ejemplo 48

Ácido trans-4-(2-((2-cloro-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico

A) trans-4-(2-((2-cloro-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

Mediante clorhidrato de trans-4-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo y 2-cloro-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa F del Ejemplo 3.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 515,2.

B)

Ácido trans-4-(2-((2-cloro-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico

Mediante el uso de trans-4-(2-((2-cloro-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo, se obtuvo el título del compuesto de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 49

Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3,5-dietoxi-4-yodobenzaldehído

Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 M, 68,6 mL) en gotas a una solución de 3,5-dietoxi-4-yodobenzoato de etilo (15,0 g) en THF (120 mL) a 0 ºC en una atmósfera de argón y el resultado se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se agregó decahidrato de sulfato de sodio a la mezcla de reacción, se filtró el resultado mediante el uso de celite, se lavó con acetato de etilo y THF, y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con dióxido de manganeso (17,90 g), tolueno (150 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 5 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (10,7 g).

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,52 (6H, t, J = 7,0 Hz), 4,19 (4H, q, J = 6,9 Hz), 6,93 (2H, s), 9,92 (1H, s).

B) 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (1,80 g) y ácido fórmico (5 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregaron 3,5-dietoxi-4-yodobenzaldehído (1,51 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,50 g) a una mezcla del residuo obtenido y THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura

ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,98 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (3H, s), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,28-1,46 (8H, m), 1,93 (2H, d, J = 13,3 Hz), 2,85 (2H, t, J = 10,6 Hz), 3,13 (2H, d, J = 7,8 Hz), 3,27 (4H, s), 3,41 (2H, d, J = 7,8 Hz), 3,54 (2H, s), 3,98-4,19 (**6**H, m), 6,51 (2H, s).

C)

Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregaron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (33.3 mg), carbonato de potasio (22.1 mg) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (5,66 mg) a una mezcla de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (46,8 mg), DME (0,9 mL) y agua (0,1 mL), y el resultado se agitó durante 30 minutos a 130 ºC con radiación de microondas. Luego de que se agregaron una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturado y acetato de etilo (3 mL) a la mezcla de reacción, se agitó el resultado, se llevó a cabo la extracción de la capa orgánica y el solvente se evaporó mediante el uso de un aparato de pulverización de aire. El residuo se purificó mediante el uso de HPLC (columna: YMCTriartC18, fase móvil: acetonitrilo/solución de bicarbonato de amonio acuoso 10 mM), y el solvente se evaporó mediante un aparto de pulverización de aire. Se agregaron etanol (0,5 mL), THF (0,5 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (0,5 mL) al residuo, el resultado se agitó durante la noche a 60 ºC y el solvente se evaporó mediante un aparato de pulverización de aire. El residuo se purificó mediante el uso de HPLC (columna: YMCTriartC18, fase móvil: acetonitrilo/solución de bicarbonato de amonio acuoso 10 mM), y el solvente se evaporó mediante un aparto de pulverización de aire, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (6,18 mg).

Ejemplo 50

Ácido 1-2-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobenxil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato and 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 51

Ácido 1-2-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 52

Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metlpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobenxil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 53

Ácido 1-2-(4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y 3,5-dimetil-4-(4.4,5.5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-oxazol, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 54

Ácido 1-2-(4-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 55

Ácido 1-(2-((4'-cloro-2,6-dietoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobenxil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y 2-(4-clorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 56

Ácido 1-(2-((4'-ciclopropil-2,6-dietoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de ácido 1-1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (4-ciclopropilfenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 57

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 58

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-metoxibifenil-4'-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (4-metoxifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 59

Ácido 1-(2-((4'-(dimetilamino)-2,6-dietoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (4-(dimetilamino)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 60

Ácido 1-(2-((4'-ciano-2,6-dietoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (4-cianofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 61

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (4-(metilfulsfonil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 62

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-3'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (3-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 63

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 64

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-3'-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (3-metoxifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 65

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2.6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2-(trifluorometil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 66

Ácido 1-(2-((3',5'-dicloro-2,6-dietoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (3,5-diclorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 67

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-3',5'-dimetoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en~7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (3,5-dimetoxifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 68

Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(pirimidin-5-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido borónico de pirimidin-5-ilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 69

Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(piridin-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido borónico de piridin-3-ilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 70

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-2'-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2-metoxifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 71

Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(1H-pirazol-4-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobenxil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 72

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-etilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 73

Ácido 1-(2-(4-ciclopropil-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido borónico de ciclopropilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 74

Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(5-metil-2-tienil)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (5-metil-2-tienil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 75

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2,4-difluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 76

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-2',3',4'-trifluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2,3,4-trifluorofenil)borónico se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 49.

Ejemplo 77

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-bromo-3,5-dietoxibenzoato de etilo

Se agregó una mezcla de ácido 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoico (75,0 g) y DMF (100 mL) a una mezcla de carbonato de potasio (177 g) y DMF (200 mL) a 0 ºC, se le agregó adicionalmente yodoetano (129 mL) y luego se agitó el resultado durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite, se le agregó agua al filtrado y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (90,0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32 (3H, t, J = 7.04 Hz), 1,37 (6H, t, J = 6,9 Hz), 4,15 (4H, q, J = 6,9 Hz), 4,32 (2H, q,J = 7,0 Hz), 7,18 (2H, s).

B) (4-bromo-3,5-dietoxifenil)metanol

Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1 M, 79 mL) a una solución de 4-bromo-3,5-dietoxibenzoato de etilo (10,0 g) en THF (250 mL) a 0 ºC en una atmósfera de argón y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregó decahidrato de sulfato de sodio a la mezcla de reacción a 0 ºC, el resultado se filtró mediante el uso de celite, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (8,20 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34 (6H, t, J = 6,9 Hz), 4,06 (4H, q, J = 6,9 Hz), 4,45 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,26 (1H, it, J = 5,8 Hz), 6,65 (2H, s).

C) 4-bromo-3,5-dietoxibenzaldehído

Se agregó dióxido de manganeso (25,9 g) se agregó a una solución de (4-bromo-3,5-dietoxifenil)metanol (8,20 g) en diclorometano (60 mL) y el resultado se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite, el filtrado se concentró, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (7,60 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,41 (6H, t, J = 6,9 Hz), 4,21 (4H, q, J = 6,9 Hz), 7,25 (2H, s), 9,97 (1H, s).

D) 2,6-dietoxi-3',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

Se agitó una mezcla de 4-bromo-3,5-dietoxibenzaldehíde (5,00 g), ácido(3,4-difluorofenil)borónico (7,23 g), fosfato de tripotasio (15,6 g), DMF (75 mL) y dioxano (75 mL) durante 45 minutos a temperatura ambiente mientras se desgasificó. Se agregaron acetato de paladio (206 mg) y triciclohexilfosfina (514 mg) a la mezcla de reacción y el resultado se calentó hasta reflujo durante 14 horas en una atmósfera de argón. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó acetato de etilo, se lavó la capa orgánica de forma secuencial con agua y una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,70 g).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,22 (6H, t, J = 6,9 Hz), 4,08 (4H, q, J = 6,8 Hz), 7,14-7,17 (1H, m), 7,27 (2H, s), 7,34-7,44 (2H, m), 9,97 (1H, s).

E) 1-(2-((2,6-dietoxi-3,4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de que se agitó una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (304 mg) y ácido fórmico (6 mL) durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2,6-dietoxi-3',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (293 mg) y THF (10 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (338 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (405 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20-1,29 (12H, m), 1,39-1,51 (2H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,90-3,03 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,34-3,44 (4H, m), 3,56 (2H, d, J = 8,9 Hz), 3,65 (2H, s), 3,97 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,53 (2H, s), 7,04-7,24 (3H, m).

F) Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 mL) a una solución de 1-(2-((2,6-dietoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (397 mg) en etanol (10 mL), el resultado se agitó durante 15 horas a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al esiduo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego se recolectó el sólido obtenido mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (252 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12-1,22 (9H, m), 1,31-1,44 (2H, m), 1,91 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,82-2,97 (2H, m), 3,24-3,40 (6H, m), 3,42-3,82 (4H, m), 3,98 (4H, q, J = 7,0 Hz), 6,69 (2H, brs), 7,06-7,13 (IH, m), 7,24-7,33 (IH, m), 7,33-7,45 (IH, m), 12,45 (IH, brs).

Ejemplo 78

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)azetidina-3-carboxílico

A) 1-bencil-4-hidroxipiperidina-4-carboxilato de metilo

Se agregó 1-bencil-4-hidroxipiperidina-4-carbonitrilo (10,0 g) a ácido clorhídrico concentrado (25 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a 90 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se agregó tolueno al residuo y el resultado se concentró nuevamente. Se agregó ácido sulfúrico concentrado (4,00 mL) a una solución del residuo obtenido en metanol (100 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a 50 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó mediante la adición de carbonato de hidrógeno de sodio y la materia insoluble se separó mediante filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (6,20 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 250,2.

B) 4-hidroxipiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 1-bencil-4-hidroxopiperidina-4-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 7.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,46 (2H, d, J = 12,8 Hz), 1,67-1,81 (2H, m), 2,54-2,65 (2H, m), 2,69-2,82 (2H, m), 3,63 (3H, s), 5,22 (1H, brs).

C) 7-(4-hidroxi-4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo

Mediante el uso de 4-hidroxipiperidina-4-carboxilato de metilo y 7-bromo-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar como en la Etapa F del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 370,3.

D) 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-hidroxipiperidina-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 7-(4-hidroxi-4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título en una forma similar a la de la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 542,5.

E) Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-hidroxipiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[34]oct-6-en-7-il)-4-hidroxipiperidina-4-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 79

Ácido 1-(2-((4'-fluoro-2,6-dimetilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4'-fluoro-2,6-dimetilbifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 4-bromo-3,5-dimetilbenzoato de metilo y ácido (4-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa D del Ejemplo 23.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,03 (6H, s), 3,86 (3H, s), 7,16-7,25 (2H, m), 7,27-7,35 (2H, m), 7,73 (2H, s).

B) 4'-fluoro-2,6-dimetilbifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 4'-fluoro-2,6-dimetilbifenil-4-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar que en la Etapa D del Ejemplo 10.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,05 (6H, s), 7,18-7,26 (2H, m), 7,28-7,36 (2H, m), 7,68 (2H, s), 9,98 (1H, s).

C)

1-(2-((4'-fluoro-2,6-dimetilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 4'-fluoro-2,6-dimetilbifenil-4-carbaldehído y 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 494,4.

D) Ácido 1-(2-((4'-fluoro-2,6-dimetilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((4'-fluoro-2,6-dimetilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 80

Ácido 4-metil-1-(2-((2,2,4-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

A) 3-bromo-5-((2-metilprop-2-en-1-il)oxi)benzoato de etilo

Mediante 3-bromo-5-hidroxibenzoato de etilo y 3-cloro2-metilprop-1-eno, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 46.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (3H, t, J = 7,18 Hz), 1,83 (3H, d, J = 0,47 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,08 Hz), 4,46 (2H, s), 4,95-5,03 (1H, m), 5,10 (1H, t, J = 1,18 Hz), 7,22-7,31 (1H, m), 7,51 (1H, dd, J = 2,45,1,32 Hz), 7,69-7,78 (1H, m).

B) (3-Bromo-5-((2-metilprop-2-en-1-il)oxi)fenil)metanol

Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 M, 46,8 mL) a una mezcla de 3-bromo-5-((2-metilprop-2-en-1-il)oxi)benzoato de etilo (7,00 g) y tolueno (150 ml) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregó ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción del mismo mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhídro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (5,98 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,69 (1H, t, J = 6,04 Hz), 1,82 (3H, s), 4,42 (2H, s), 4,64 (2H, d, J = 6,04 Hz), 5,00 (1H, s), 5,08 (1H, s), 6,87 (1H, s), 6,99 (1H, t, J= 1,98 Hz), 7,10 (1H, s).

C) 3-bromo-5-((2-metilprop-2-en-1-il)oxi)benzaldehído

Mediante el uso de (3-bromo-5-((2-metilprop-2-en-1-il)oxi)fenil)metanol, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 3.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,83 (3H, d, J = 0,57 Hz), 4,48 (2H, s), 5,03 (1H, tt, J = 1,58, 0,87 Hz), 5,10 (1H, t, J = 1,18 Hz), 7,28-7,38 (2H, m), 7,58 (1H, t, J = 1,51 Hz), 9,89 (1H, s).

D) 3-bromo-5-hidroxi-4-(2-metilprop-2-en-1-il)benzaldehído

Mediante el uso de 3-bromo-5-((2-metilprop-2-en-1-il)oxi)benzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 46.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,82 (3H, d, J = 0,57 Hz), 3,66 (2H, s), 4,70 (1H, s), 4,93 (1H, dt, J = 2,64,1,32 Hz), 5,68 (1H, brs), 7,30 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 1,51 Hz), 9,87 (1H, s).

E) 4-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carbaldehído

Mediante el uso de 3-bromo-5-hidroxi-4-(2-metiprop-2-en-1-il)benzaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 46.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,52 (6H, s), 3,07 (2Hs), 7,12 (1H,d,J= 1,13 Hz), 7,49 (1H, d, J= 1,13 Hz), 9,84 (1H,s).

F) 4-bromo-6-(1,3-dioxolan-2-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano

Una mezcla de 4-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-carbaldehído (680 mg), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (50,7 mg), etilen glicol (0,45 mL) y tolueno (30 mL) se calentó hasta reflujo durante 14 horas mientras que se llevó a cabo una deshidratación azeotrópica. La mezcla de reacción se diluyó mediante acetato de etilo, se lavó secuencialmente con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa, agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (620 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48 (6H, s), 3,00 (2H, s), 3,87-4,31 (4H, m), 5,72 (1H, s), 6,76 (1H, dd, J = 1,23,0,38 Hz), 7,10 (1H, d, J = 1,04 Hz).

G) 2,2,4-trimetil-2,3 -dihidro-1-benzofuran-6-carbaldehído

Se agregó cinc de clorometilo (una solución de THF 2 M, 1,24 mL) a una mezcla de 4-bromo-6-(1,3-dioxolan-2-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofurano (620 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (95 mg),

1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno (73,6 mg) y THF (20 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y el resultado se agitó durante 15 horas a la misma temepratura. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo una materia aceitosa (560 mg). Una mezcla de la materia aceitosa obtenida (560 mg), ácido clorhídrico 6 M (10 mL) y THF (20 mL) se agitó durante 15 horas a 60 ºC. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (250 mg).

^{1}HNMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,97 (2H, s), 7,04 (1H, s), 7,18 (1H, s), 9,87 (1H, s).

H) 4-metil-1-(2-((2,2,4-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso 2,2,4-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-carbaldehído y 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 456,5.

I)

Ácido 4-metil-1-(2-((2,2,4-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 4-metil-1-(2-((2,2,4-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo 2.

Ejemplo 81

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 7-(4-metoxi-4-metoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-ena-2-carboxilato de terc-butilo

Se agregó hidruro de sodio (dispersión de 60 % en aceite, 52 mg) a una solución de 7-(4-hidroxi-4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato (320 mg) en DMF (3 mL), el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó yodometano (184 mg) a la mezcla de reacción, el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se le agregaron una solución de cloruro de amonio saturada acuosa. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (210 mg).

MS (ESI+): [M+H]+ 384.3.

B) 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metoxipiperidina-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 7-(4-metoxi-4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato y 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+):$[M+H]^+$556.5.

C)

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-

carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metoxipiperidina-4-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 82

Ácido 1-(2-((4-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-bromo-1-isopropil-1H-indol-3-carbaldehído

Se agregó terc-butóxido de potasio (2,88 g) a una solución de 4-bromo-1H-indol-3-carbaldehído (5,22 g) en THF (50 mL), el resultado se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se le agregó 2-yodopropano (4,75 g) y el resultado se agitó durante 1 hora a 80 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregaron agua y acetato de etilo y se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (4,23 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,51 (**6**H, d, J = 6,5 Hz), 4,78-4,99 (1H, m), 7,23 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,45 (1H, s), 10,70 (1H, s).

B) 4-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-3-carbaldehído

Mediante el uso de 4-bromo-1-isopropil-1H-indol-3-carbaldehído y ácido (4-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa D del Ejemplo 23.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,54 (6H, d, J = 6,7 Hz), 4,86-4,96 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,2 Hz), 728 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,48 (2H, dd, J = 8,2, 5,7 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,38 (1H, s), 9,36 (1H, s).

C) Ácido 1-(2-((4-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 4-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-3-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): [M+H]+ 547,6.

D) Ácido 1-(2-((4-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((4-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 83

Ácido 1-(2-(3-cloro-4-(ciclopentiloxi)-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-cloro-4-(ciclopentiloxi)-5-etoxibenzaldehído

Mediante el uso de 3-cloro-5-etoxi-4-hidroxibenzaldehído y bromociclopentano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,62 (2H, brs), 1,72 (2H, bis), 1,87-2,01 (4H, m), 4,13 (2H, q, J = 6,9 Hz), 5,11 (1H, bis), 7,32 (1H, s), 7,48 (1H, s), 9,82 (1H, s).

B) 1-(2-(3-cloro-4-(ciclopentiloxi)-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 3-cloro-4-(ciclopentiloxi)-5-etoxibenzaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 534,3.

C)

Ácido 1-(2-(3-cloro-4-(ciclopentiloxi)-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-(3-cloro-4-(ciclopentiloxi)-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 84

Ácido 1-(2-((5-ciclopropil-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-(benciloxi)-4'-fluorobifenil-4-carboxilato

Se le agregaron 3-(benciloxi)-4-bromobenzoato de metilo (10,0 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (6,53 g), (2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina de diciclohexilo (1,92 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,43 g) y una solución de carbonato de sodio acuosa 2 M (46,7 mL) a tolueno (100 mL) en una atmósfera de argón, el resultado se agitó 2 horas a 100 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (10,0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO,d_6) δ 3.88 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.22,7.32 (3H, m), 7.33,7.40 (4H, m), 7.48 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.59,7.68 (3H, m), 7.71 (1H, s).

B) 5-bromo-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregó hidróxido de paladio al 20 % (50 % de contenido de agua, 600 mg) a una solución de 2-(benciloxi)-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (6,00 g) en tolueno (120 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado obtenido se concentró bajo presión reducida. Se agregó terc-butóxido de potasio (2,20 g) a una solución del residuo obtenido en THF (100 mL), el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se le agregó yodometano (3,34 g) y el resultado se agitó durante 2 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó de forma secuencial con una solución de tiosulfato de sodio saturado y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se lavó con hexano, mediante lo cual se obtuvo un sólido. Luego de que se agregara una solución de bromo (1,17 g) en acetato de etilo en gotas a una solución del sólido obtenido (1,34 g) en ácido acético (6 mL), el resultado se agitó durante 4 horas en el intervalo de 60 ºC a 70 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó 28 % de amoníaco acuoso y se llevó a cabo la extracción del mismo mediante acetato de etilo. Luego de que el solvente de la capa orgánica obtenida se retiró mediante destilación bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtiene el compuesto del título (850 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 (3H, t, J = 6,8 Hz), 3,88 (3H, s), 4,10 (2H, q, J = 6,8 Hz), 7,27 (2H, t, J,= 8,6 Hz), 7,44 (IH, s), 7,56-7,65 (3H, m).

C) 5-bromo-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó 5-bromo-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (3,16 g) a una suspensión de hidruro de litio aluminio (679 mg) en THF (50 mL) a 0 ºC, y el resultado se agitó durante 10 minutos. Se agregó decahidrato de sulfato de sodio a la mezcla de reacción, el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtró mediante celite. Se agregó dióxido de manganeso (11,7 g) al filtrado obtenido y el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se filtró mediante celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtiene el compuesto del título (2,40 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25-1,33 (3H, m), 4,09-4,19 (2H, m), 7,24-7,34 (2H, m), 7,47 (1H, s), 7,61-7,69 (2H, m), 7,71 (1H, s), 10,19 (1H, s).

D) 5-ciclopropil-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó 5-bromo-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (600 mg), ácido borónico de ciclopropilo (239 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (114 mg), tris(dibencilidenoacetono)dipaladio(0) (119 mg) y una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (2,79 mL) a tolueno (12 mL) en una atmósfera de argón, el resultado se agitó durante la noche a 100 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica

obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (320 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,79 (2H, q, J = 5,0 Hz), 0,95-1,03 (2H, m), 1,28 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,60-2,70 (1H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,05 (1H, s), 7,25 (2H, t, J = **8,8** Hz), 7,43 (1H, s), 7,57-7,64 (2H, m), 10,56 (1H, s).

E) 1-(2-((5-ciclopropil-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (300 mg) a ácido fórmico (3 mL), el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (250 mg) a una solución del residuo obtenido y 5-ciclopropil-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (224 mg) en THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Luego de que el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), el residuo obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (360 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,59 (2H, d, J = 5,0 Hz), 0,85 (2H, d, J = 8,3 Hz), 1,11-1,21 (**6**H, m), 1,25 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,35-1,46 (2H, m), 1,89-1,97 (3H, m), 2,80-2,92 (2H, m), 3,21 (2H, d, J = 8,0 Hz), 3,31 (4H, s), 3,51 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,77 (2H, s), 4,01 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,84 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,19 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,51 (2H, dd, J = 8,2,5,8 Hz).

F)

Ácido 1-(2-((5-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2,4 mL) a una solución de 1-(2-((5-ciclopropil-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (330 mg) en etanol (3,0 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, se agitó durante 30 minutos, se recolectó el sólido precipitado mediante filtración y se lavó con agua, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (280 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,55-0,63 (2H, m), 0,82-0,89 (2H, m), 1,14 (3H, s), 1,25 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,32-1,42 (2H, m), 1,86-2,00 (3H, m), 2,89 (2H, t, J = 10,3 Hz), 3,21 (2H, d, J = 8,0 Hz), 3,24-3,38 (4H, m), 3,51 (2H, d, J = 8,0 Hz), 3,77 (2H, s), 4,01 (2H, q, J - 7,0 Hz), 6,84 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,19 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,51 (2H, dd, J = 8,5, 5,7 Hz), 12,43 (1H, brs).

Ejemplo 85

Ácido 1-(2-((3-ciclopropil-1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-Bromo-1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-carbaldehído

Se agregó N-bromosuccinimida (2,17 g) a una solución de 1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-carbaldehído (3,00 g) en DMF (12 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura. Se agregó agua (10 mL) a la mezcla de reacción, el resultado se agitó durante 20 minutos y luego se recolectó el sólido precipitado mediante filtración, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,65 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 351,0.

B) 3-ciclopropil-1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-lH-indol-6-carbaldehído

Mediante el uso de 3-bromo-1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-carbaldehído y ácido borónico de ciclopropilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 23.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 312,1.

C)

1-(2-((3-ciclopropil-1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxycarboniyl)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 3-ciclopropil-1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título en forma similar a la Etapa G en el Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 577,5.

D)

Ácido 1-(2-((3-ciclopropil-1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((3-ciclopropil-1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 86

Ácido 1-(2-((5-bromo-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 1-(2-((5-bromo-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 5-bromo-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 589,4.

B) Ácido 1-(2-((5-bromo-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((5-bromo-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 87

Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-etoxi-4-hidroxi-5-yodobenzaldehído

Se agregó hipoclorito de terc-butilo (3,73 mL) en gotas a una mezcla de 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (5,00 g), yoduro de sodio (4,96 g), acetonitrilo (100 mL) y agua (20 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 20 minutos a la misma temperatura. Se agregó a la mezcla de reacción acetato de etilo y agua, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó de forma secuencial con una solución de tiosulfato de sodio y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (7,70 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,37 (3H, t, J == 6,9 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,40 (IH, d, J = 1,7 Hz), 7,87 (IH, d, J = 1,7 Hz), 9,74 (IH, s), 10,48 (1H, brs).

B) Ácido 3-etoxi-4-hidroxi-5-yodobenzoico

Luego de que se agregó el fosfato de dihidrógeno (11,1 g) a una mezcla de 3-etoxi-4-hidroxi-5-yodobenzaldehído (12,0 g), 2-metil-2-buteno (26,1 mL), terc-butanol (60 mL), THF (60 mL) y agua (40 mL), se le agregó clorito de sodio (16,7 g) bajo enfriamiento de hielo, se agitó el resultado durante 30 minutos a 20 ºC. Se agregó una mezcla de reacción al agua helada y se llevó a cabo la extracción de la misma se llevó a cabo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con hexano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (11,0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (3H, t, J = 6,8 Hz), 4,12 (2H, q, J = 6,7 Hz), 7,43 (IH, s), 7,84 (IH, s), 10,11 (IH, bis), 12,75 (1H, brs).

C) 3-etoxi-4-hidroxi-5-yodobenzoato de metilo

Se agregó ácido sulfúrico concentrado (2,85 mL) a una solución de ácido 3-etoxi-4-hidroxi-5-yodobenzoico (11,0 g) en metanol (80 mL) a temperatura ambiente, el resultado se agitó durante la noche a la misma temperatura y se agitó durante 3 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se neutralizó con carbonato de hidrógeno de sodio a 0 ºC, se

le agregaron acetato de etilo y agua, y luego se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se lavó con hexano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (10,7 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (3H, t, J = 6,8 Hz), 3,80 (3H, s), 4,13 (2H, q, J = 6,8 Hz), 7,43 (1H, s), 7,86 (1H, s), 10,24 (1H, brs).

D) 4-(benciloxi)-3-etoxi-5-yodobenzoato de metilo

Se agitó una mezcla de 3-etoxi-4-hidroxi-5-yodobenzoato de metilo (3,00 g), benceno de bromometilo (1,75 g), carbonato de potasio (1,55 g) y DMF (15 mL) durante 1 hora a 70 ºC. La mezcla de reacción se agregó a agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,50 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (3H, t, J = 6,8 Hz), 3,84 (3H, s), 4,16 (2H, q, J = 6,8 Hz), 5,07 (2H, s), 7,31-7,44 (3H, m), 7,49-7,56 (3H, m), 7,90 (1H, s).

E) 4-(benciloxi)-3-etoxi-5-(trifluorometil)benzoato de metilo

Se agregó metildifluoro(fluorosulfonil)acetato (3,28 g) a una mezcla de 4-(benciloxi)-3-etoxi-5-yodobenzoato de metilo (1,41 g), yoduro de cobre (I) (1,30 g), triamida N,N,N'N'N",N"-hexametolfosfórica (3,06 g) y se agitó DMF (25 mL) durante 18 horas a 90 ºC. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturado a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (745 mg).

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50 (3H, t, J - 7,0 Hz), 3,93 (3H, s), 4,19 (2H, q, J = 6,7 Hz), 5,19 (2H, s), 7,31-7,43 (3H, m), 7,46-7,53 (2H, m), 7,78 (1H, s), 7,90 (1H, s).

F) 3-etoxi-4-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoato de metilo

Se agregó 10 % de paladio en carbono (55 % de contenido de agua, 330 mg) a una solución mezclada de 4-(benciloxi)-3-etoxi-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (934 mg) en etanol (20 mL) y THF (5 mL) y el resultado se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite y el filtrado se concentró. Se agregó 10 % de paladio sobre carbón (55 % de contenido de agua, 300 mL) a una solución del residuo obtenido en etanol (30 mL) y el resultado se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Luego de que la mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite, el filtrado se concentró, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (690 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,91 (3H, s), 4,23 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,54 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 1,8,0,5 Hz).

G)

3-etoxi-5-(trifluorometil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo

Se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (1,10 g) a una solución de 3-etoxi-4-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (687 mg) en piridina (10 mL), el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó ácido clorhídrico 1 M al residuo obtenido y se llevó a cabo la extracción del mismo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (939 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50-1,55 (3H, m), 3,97 (3H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,89 (1H, s), 7,96 (1H, s).

H) 2-etoxi-4'-fluoro-6-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregó (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (103 mg) a una mezcla de 3-etoxi-5-(trifluorometil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo (279 mg), ácido (4-fluorofenil)borónico (148 mg), fluoruro de cesio (321 mg) y DME (10 mL), y el resultado se agitó durante 5 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido

mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (184 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,97 (3H, s), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz),7,06-7,12 (2H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,76 (1H, s), 8,02 (IH, s).

I) (2-etoxi-4'-fluoro-6-(trifluorometil)bifenil-4-il)metanol

Se agregó una solución de 2-etoxi-4'-fluoro-6-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo (313 mg) en THF (5 mL) a una mezcla de hidruro de litio aluminio (72,9 mg) y THF (5 mL) a 0 ºC, y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregaron, de forma secuencial, agua (0,2 mL), una solución de hidróxido de sodio acuosa 1 M (0,2 mL) y agua (0,6 mL) a la mezcla de reacción a 0 ºC, el resultado se filtró mediante celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (270 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,83 (1H, brs), 3,98 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,78 (2H, d, J = 3,8 Hz), 7,03-7,10 (2H, m), 7,13-7,19 (3H, m), 7,31 (IH, s).

J) 2-etoxi-4'-fluoro-6-(trifluorometil)bifenil-4-carbaldehído

Se agregó un complejo de trióxido de azufre-piridina (405 mL) a una mezcla de (2-etoxi-4'-fluoro-6-(trifluorometil)bifenil-4-il)metanol (267 mg), trietilamina (343 mg) y DMSO (10 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (252 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23 (3H, t, J = 6,9 Hz), 4,07 (2H, q, J = 6,9 Hz), 7,07-7,14 (2H, m), 7,15-7,22 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,83 (1H, s), 10,04 (1H, s).

K) 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (280 mg) y ácido fórmico (5 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (311 mg) a una mezcla del residuo obtenido, 1-etoxi-4'-fluoro-6-(trifluorometil)bifenil-4-carbaldehído (252 mg) y THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (293 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,21 (3H,s), 1,26 (3H,t,J= 7,1 Hz), 1,41-1,50 (2H, m), 2,11 (2H, **d,** J = 13,6 Hz), 2,93-3,03 (2H, m), 3,27 (2H, s), 3,34-3,43 (4H, m), 3,56 (2H, d, J = 8,7 Hz), 3,71 (2H, s), 3,96 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,03-7,09 (3H, m), 7,13-7,19 (2H, m), 7,24 (1H, s).

L)

Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,5 mL) a una solución de 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-(trifluorometil)bidenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (276 mg) en etanol (10 mL), y el resultado se agitó durante 2 horas a 70 ºC. Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,5 mL) a la mezcla de reacción, el resultado se agitó durante 2 horas a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (175 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,26 (3H, s), 1,42-1,52 (2H, m), 2,14 (2H, d, J = 13,4 Hz), 2,96-3,06 (2H, m), 3,30 (2H, brs), 3,38-3,45 (2H, m), 3,54 (2H, brs), 3,65-3,80 (2H, m), 3,89 (2H, brs), 3,94-4,01 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,12-7,17 (2H, m), 7,26 (2H,s).

Ejemplo 88

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3 -hidroxi-4-nitrobenzoato de etilo

Se agregó ácido sulfúrico concentrado (5 mL) a una solución de 3-hidroxi-4-nitrobenzoico (50,0 g) en etanol (400 mL) y el resultado se calentó hasta reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de sodio saturada acuosa a 0 ºC y la extracción de la misma se llevó a cabo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (55,2 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,42 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,83 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 10,50 (1H, s).

B) 3-(metoximetoxi)-4-nitrobenzoato de etilo

Se agregó cloro(metoxi)metano (31,6 g) a una mezcla de 3-hidroxi-4-nitrobenzoato de etilo (55,2 g), carbonato de potasio (72,2 g) y DMF (300 mL), y el resultado se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida.

Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (65,8 g).

^{1}HNMR (300MHz,$CDCl_3$) δ 1,41 (3H,t,J = 7,1 Hz), 3,54 (3H, s), 4,42 (2H, q, J = 7,2Hz), 5,35 (2H, s), 7,73-7,77 (IH, m), 7,78-7,82 (IH, m), 7,96 (IH, d, J = 1,4 Hz).

C) 4-amino-3-(metoximetoxi)benzoato de etilo

Se agregó 10 % de paladio en carbono (55 % de contenido de agua, 6,00 g) a una mezcla de 3-(metoximetoxi)-4-nitrobenzoato de etilo (65,8 g), THF (200 mL) y etanol (200 mL) y el resultado se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (400 mL), se le agregó 10 % de paladio en carbono (55 % de contenido de agua, 4,00 g) y el resultado se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (57,4 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,51 (3H, s), 4,23 (2H, brs), 4,32 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,24 (2H, s), 6,68 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,66 (1H, s).

D) 4-amino-3-yodo-5-(metoximetoxi)benzoato de etilo

Se agregó una mezcla de yoduro (31,9 g) en acetonitrilo (150 mL) y THF (20 mL) en gotas a una mezcla de 4-amino-3-(metoximetoxi)benzoato de etilo (27,0 g), nitrato silver© (24,4 g) y acetonitrilo (450 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se agregaron acetato de etilo y una solución de tiosulfato de sodio acuoso al residuo, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (26,0 g).

^{1}HNMR(400 MHz,$CDCl_3$) δ 1,36 (3H,t,J = 7,1 Hz), 3,50 (3H,s), 4,32 (2H,q,J = 7,1 Hz), 4,70 (2H, brs), 5,24 (2H, s), 7,62 (IH, s), 8,05 (IH, s).

E) 4-amino-3-ciclopropil-5-(metoximetoxi)benzoato de etilo

Se agregaron ácido ciclopropil borónico (9,95 g), carbonato de sodio 2 M (116 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (7,95 g) y diciclohexil(2',6'-dinietoxibifenil-2-il)fosfina (3,57 g) a una solución de 4-amino-3-yodo-5-(metoximetoxi)benzoato de etilo (20,3 g) en tolueno (400 mL), el resultado se agitó 18 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (14,3 g).

^{1}H NMR (400 MHz, CDC1$_3$) 8 0,61-0,67 (2H, m), 0,89-0,96 (2H, m), 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,62-1,70 (1H, m), 3,51 (3H, s), 4,31 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,54 (2H, brs), 5,24 (2H, s), 7,50 (1H,s), 7,57 (1H,s).

F) 4-amino-3-ciclopropil-5-hidroxibenzoato de etilo

Se agregó ácido clorhídrico 6 M (70 mL) a una solución de 4-amino-3-ciclopropil-5-(metoximetoxi)benzoato de etilo (10,8 g) en etanol (150 mL), el resultado se agitó durante 3 horas a 70 ºC y luego el solvento se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se neutralizó con una solución de sodio saturada acuosa a 0 ºC y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (8,93 g).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 0,60-0,67 (2H, m), 0,89-0,96 (2H, m), 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,62-1,72 (1H, m), 4,32 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,40 (lH, s), 7,49 (1H, s).

G) 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzoato de etilo

Se agregó ácido clorhídrico 2 M (101 mL) a una solución de 4-amino-3-ciclopropil-5-hidroxibenzoato de etilo (8,91 g) en acetonitrilo (130 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se agregó una solución acuosa (65 mL) de nitrito de sodio (3,61 g) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 30 minutos a 0 ºC. Una solución acuosa (65 mL) de yoduro de potasio (26,7 g) se le agregó en gotas y el resultado se agitó durante 2 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a 0 ºC, y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (8,76 g).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 0,69-0,75 (2H, m), 1,03-1,10 (2H, m), 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,95-2,04 (1H, m), 4,35 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,62 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,48 (1H, d, J=1,6Hz).

H) 3-ciclopropil-5-(hidroximetil)-2-yodofenol

Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 M, 32 mL) a una solución de 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzoato de etilo (4,56 g) en THF (150 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó adicionalmente hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 M, 9,15 mL) a la mezcla de reacción, el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se le agregó decahidrato de sulfato de sodio a 0 ºC, el resultado se filtró mediante celite. Luego el filtrado obtenido se secó en sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,86 g).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 0,63-0,70 (2H, m), 0,98-1,07 (2H, m), 1,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 1,92-2,03 (1H, m), 4,60 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,53 (1H, s), 6,55 (1H, s), 6,87 (1H, s).

I) 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzaldehído

Se agregó un complejo de trióxido de azufre-piridina (6,35 g) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-(hidroximetil)-2-yodofenol (3,86 g), trietilamina (5,39 g) y DMSO (100 mL) y el resultado se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,39 g).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 0,70-0,78 (2H, m), 1,06-1,14 (2H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 5,74 (1H, s), 7,04 (1H, d, J= 1,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,91 (1H, s).

J) 3-ciclopropil-4-yodo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído

Se agregó trifluorometanosulfato de 2,2,2-trifluoroetilo (304 mL) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzaldehído (251 mg), carbonato de cesio (568 mg) y DMF (10 mL) y el resultado se agitó durante 14 horas a 60 ºC. Luego de agregar el agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción mediante el uso de acetato de etilo La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (299 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 0,71-0,78 (2H, m), 1,10-1,18 (2H, m), 2,13-2,24 (1H, m), 4,47 (2H, q, J = 8,0 Hz), 7,12 (2H, s), 9,92 (1H, s).

K) 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetxi)bifenil-4-carbaldehído

Se agregó (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (117 mg) a una mezcla de 3-ciclopropil-4-yodo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído de etilo (296 mg), ácido (4-fluorofenil)borónico (168 mg), fluoruro de cesio (364 mg) y DME (10 mL) y el resultado se agitó durante 14 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (245 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,70-0,77 (2H, m), 0,85-0,92 (2H, m), 1,64-1,74 (1H, m), 4,29 (2H, q, J = 8,0 Hz), 7,11-7,18 (3H, m), 7,25-7,31 (3H, m), 9,95 (1H, s).

L) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (251 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (279 mg) a una mezcla del residuo obtenido, 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-carbaldehído (245 mg) y THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (307 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,60-0,67 (2H, m), 0,74-0,81 (2H, m), 1,19-1,30 (**6**H, m), 1,40-1,51 (2H, m), 1,56-1,65 (1H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,92-3,02 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,30-3,43 (4H, m), 3,52 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,62 (2H, s), 4,12-4,21 (4H, m), 6,52 (1H, s), 6,72 (1H, s), 7,06-7,13 (2H, m), 7,23-7,29 (2H, m).

M)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,5 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (292 mg) en etanol (10 mL), el resultado se agitó durante 15 horas a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido obtenido se recolectó mediante filtración. Luego de que el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (130 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,61-0,67 (2H, m), 0,76-0,84 (2H, m), 1,26 (3H, s), 1,41-1,52 (2H, m), 1,57-1,67 (1H, m), 2,14 (2H, d, J = 13,4 Hz), 3,01 (2H, t, J = 10,7 Hz), 3,30 (2H, brs), 3,37-3,46 (2H, m), 3,57 (2H, brs), 3,88 (4H, bis), 4,18 (2H, q, J = 8,1 Hz), 6,56 (1H, s), 6,85 (1H, bis), 7,07-7,14 (2H, m), 7,22-7,25 (2H, m).

Ejemplo 89

Ácido 1-(2-((1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 1-(2-((1-etil-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 6-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 537,5.

B)

Ácido 1-(2-((1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-

metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 90

Ácido 1-(2-((2,2'-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-en-7-il)-4-piperidina-4-carboxólico

A) Trifluorometanosulfonato de 2-etoxi-4-formilfenilo

Mediante el uso de 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído y bis(trifluorometanosulfonimida) de N-fenilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa H del Ejemplo 16.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,23 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,38-7,42 (1H, m), 7,46-7,52 (1H, m), 7,54 (1H, d, J = 1,7 Hz), 9,98 (1H, s).

B) 2,2'-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de trifluorometanosulfonato de 2-etoxi-4-formilfenilo y ácido (2-etoxi-4-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa D del Ejemplo 16.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24-1,34 (6H, m), 3,99 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,05-4,13 (2H, m), 6,64-6,75 (2H, m), 7,14-7,23 (1H, m), 7,36-7,50 (3H, m), 9,99 (1H, s).

C) 1-(2-((2,2'-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 2,2'-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído y 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 554,5.

D)

Ácido 1-(2-((2,2'-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-yl)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-piperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2,2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 91

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluoro-3-yodobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A)

2,6-dietoxi-4'-fluoro-3-yodobifenil-4-carbaldehído

Se agregó N-yodosuccinimida (0,86 g) a una relación de 2,6-dietoxi-4-fluorobifenil-4-carbaldehído (1,00 g) en acetonitrilo (10 mL), y el resultado se agitó durante 8 horas a 65 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregó agua (3,0 mL). El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, a través de lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,10 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 415,0.

B)

1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluoro-3-yodobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2,6-dietoxi-4'-fluoro-3-yodobifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 680,4.

C)

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluoro-3-yodobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluoro-3-yodobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-

metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 92

Ácido 1-(2-((3-ciclopropil-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-ciclopropil-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2,6-dietoxi-4'-fluoro-3-yodobifenil-4-carbaldehído y ácido ciclipropil borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa D del Ejemplo 23.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 329,1.

B) 1-(2-((3-ciclopropil-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 3-ciclopropil-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 594,5.

C)

Ácido 1-(2-((3-ciclopropil-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((3-ciclopropil-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 93

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-ciclopropil-5-(ciclopropilmetoxi)-4-yodobenzaldehído

Se agregó (Bromometil)ciclopropano (248 mg) a una mezcla de ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzaldehído (352 mg), carbonato de potasio (338 mg) y DMF (10 mL) y el resultado se agitó durante 15 horas a 60 ºC. Luego se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (408 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,42-0,49 (2H, m), 0,62-0,77 (4H, m), 1,06-1,14 (2H, m), 9,90-1,41 (1H, m), 2,12-2,22 (1H, m), 3,98 (2H, d, J = 6,5 Hz), 7,01 (1H, s), 7,08 (1H, s), 9,91 (1H,s).

B) 2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (169 mg) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-(ciclopropilmetoxi)-4-yodobenaldehído (394 mg), ácido (4-fluorofenil)borónico (242 mg), fluoruro de cesio (525 mg) y DME (10 mL) y el resultado se agitó durante 14 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (333 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,14-0,21 (2H, m), 0,43-0,51 (2H, m), 0,68-0,74 (2H, m), 0,80-0,88 (2H, m), 1,02-1,13 (1H, m), 1,61-1,70 (1H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,04 (1H, s), 7,13 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,25-7,31 (3H, m), 9,93 (1H, s).

C)

1-(2-((2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato

de terc-butilo (330 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (367 mg) a una mezcla del residuo obtenido, 2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (323 mg) y THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (380 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,09-0,16 (2H, m), 0,39-0,46 (2H, m), 0,59-0,65 (2H, m), 0,71-0,78 (2H, m), 0,97-1,08 (1H, m), 1,19-1,30 (**6**H, m), 1,40-1,51 (2H, m), 1,55-1,63 (1H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,91-3,02 (2H, m), 3,25 (2H, s), 3,31-3,42 (4H, m), 3,52 (2H,d, J = **8,8** Hz), 3,61 (2H, s), 3,72 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,42 (1H, s), 6,69 (1H, s), 7,05-7,12 (2H, m), 7,23-7,30 (2H, m).

D)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (365 mg) en etanol (8 mL), el resultado se agitó durante 13 horas a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido obtenido se recolectó mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (181 mg).

$_1$H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,10-0,17 (2H, m), 0,35-0,42 (2H, m), 0,54-0,60 (2H, m), 0,67-0,75 (2H, m), 0,94-1,04 (1H, m), 1,14 (3H, s), 1,32-1,41 (2H, m), 1,45-1,54 (1H, m), 1,90 (2H, d, J = 13,7 Hz), 2,83-2,94 (2H, m), 3,13 (2H, d, J = 8,0 Hz), 3,25-3,35 (4H, m), 3,42 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,53 (2H, s), 3,74 (2H, d, J - 6,4 Hz), 6,42 (1H, s), 6,76 (1H, s), 7,17-7,31 (4H,m).

Ejemplo 94

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-fluoro-3,5-dihidroxibenzoato de etilo

Una mezcla de ácido 4-bromo-3,5-dihidioxibenzoico (45,0 g), ácido sulfúrico concentrado (5 mL) y etanol (300 mL) se calentó hasta reflujo durante 24 horas y el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se diluyó mediante acetato de etilo, el resultado se lavó secuencialmente con agua, una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa y una solución salina saturada. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (48,3 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,82 (2H, brs), 7,31 (2H, s).

B) 4-bromo-3-hidroxi-5-propoxibenzoato de etilo

Se agregó hidruro de sodio (dispersión de 60 % de aceite, 10,1 g) a una mezcla de 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoato de etilo (30,0 g) y DMF (200 mL), el resultado se agitó durante 30 minutos a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó 1-yodoetano (11,2 mL) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (14,1 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,08 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,78-1,95 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,74 (IH, s), 7,13 (IH, d, J = 1,8 Hz), 7,34 (IH, d, J = 1,8 Hz).

C) 4'-fluoro-2-hidroxi-6-propoxibifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregó acetato de paladio (1,11 g) a una mezcla de 4-bromo-3-hidroxi-5-propoxibenzoato de etilo (30,0 g), fosfato de tripotasio (63,0 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (34,6 g), triciclohexilfosfina (solución de tolueno al 20 %, 17,6 mL), tolueno (200 mL) y agua (100 mL) y el resultado se calentó y se agitó durante la noche a 90 ºC en una atmósfera de argón. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó mediante

acetato de etilo y se lavó de forma secuencial con agua y una solución salina saturada. Luego de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvato se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (31,5 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,58-1,71 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,39 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,03 (IH, s), 7,10-7,23 (3H, m), 7,30-7,41 (3H,m).

D) 4'-fluoro-2-propoxi-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)bifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregó trifluorometanosulfónico anhidro (20,1 mL) a una mezcla de 4'-fluoro-2-hidroxi-6-propoxibifenil-4-carboxilato de etilo (31,5 g) y piridina (200 mL) a 0 ºC, y el resultado se agitó durante 20 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (44,6 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,81-0,96 (3H, m), 1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,62-1,76 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,43 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,09-7,18 (2H, m), 7,28-7,38 (2H, m), 7,63 (2H, s).

E) (2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metanol

Se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (6,65 g) a una mezcla de etil-4'-fluoro-2-propoxi-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)bifenil-4-carboxialto (44,6 g), ácido ciclopropilborónico (22,3 g), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (6,38 g), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (156 mL) y tolueno (250 mL) y el resultado se agitó durante 4 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se agregó una solución del producto obtenido en THF (150 mL) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (3,50 g) en THF (150 mL) en enfriamiento de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Luego de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, se le agregaron agua (3,5 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (3,5 mL), el resultado se agitó durante 15 minutos. Se agregó adicionalmente agua (10,5 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (29,8 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,58-0,69 (2H, m), 0,72-0,78 (2H, m), 0,82 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,50-1,76 (3H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,66 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,51 (IH, s), 6,80 (IH, s), 7,03-7,13 (2H, m), 7,20-7,31 (2H, m).

F) 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó el dióxido de manganeso (60,4 g) a una mezcla de (2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propilbifenil-4-il)metanol (29,8 g) y tolueno (200 mL), y el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (22,1 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,67-0,76 (2H, m), 0,78-0,93 (5H, m), 1,57-1,73 (3H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,03 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,07-7,18 (2H, m), 7,22-7,33 (3H, m), 9,94 (1H, s).

G) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (20,3 g) y ácido fórmico (50 mL) se agitó durante 1 hora a 70 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-carbaldehído (17,4 g) y THF (200 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (16,9 g) a la mezcla y el resultado se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (25,5 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,59-0,65 (2H, m), 0,70-0,78 (2H, m), 0,81 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,21 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40-1,51 (2H, m), 1,52-1,65 (3H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,90-3,03 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,31-3,44 (4H, m), 3,55 (2H, d, J = 8,9 Hz), 3,63 (2H, s), 3,82 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,40 (1H, s), **6,68** (1H, s), 7,03-7,11 (2H, m), 7,22-7,29 (2H, m).

H) Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (150 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (25,5 g) en etanol (300 mL), el resultado se agitó durante 5 horas a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido obtenido se recolectó mediante filtración y se secó bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (11,9 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,54-0,62 (2H, m), 0,67-0,80 (5H, m), 1,14 (3H, s), 1,29-1,42 (2H, m), 1,43-1,56 (3H, m), 1,90 (2H, d, J = 13,7 Hz), 2,82-2,95 (2H, m), 3,13 (2H, d, J = 8,3 Hz), 3,25-3,34 (4H, m), 3,43 (2H, d, J = 8,3 Hz), 3,54 (2H, s), 3,81 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,41 (1H, s), 6,75 (1H, s), 7,16-7,29 (4H, m).

Ejemplo 95

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2,2-diflluoroetoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-ciclopropil-5-(2,2-difluoroetoxi)-4-yodobenzaldehído

Se agregó trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (416 mg) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzaldehído (373 mg), carbonato de potasio (358 mg) y DMF (10 mL) y el resultado se agitó durante 16 horas a 60 ºC. Luego de agregar el agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (438 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,70-0,78 (2H, m), 1,09-1,16 (2H, m), 2,12-2,21 (1H, m), 4,31 (2H, td, J = 12,7,4,1 Hz), 6,04-6,37 (1H, m), 7,07-7,13 (2H, m), 9,92 (1H, s).

B) 2-ciclopropil-6-(2,2-difluoroetoxi)-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (176 mg) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-(2,2-difluoroetoxi)-4-yodobenaldehído (424 mg), ácido (4-fluorofenil)borónico (253 mg), fluoruro de cesio (549 mg) y DME (10 mL) y el resultado se agitó durante 8 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (284 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,70-0,76 (2H, m), 0,83-0,91 (2H, m), 1,62-1,71 (1H, m), 4,14 (2H, td, J = 12,9, 4,0 Hz), 5,68-5,99 (1H, m), 7,10-7,17 (3H, m), 7,24-7,30 (3H, m), 9,95 (1H, s).

C) 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2,2-difluoroetoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (300 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (333 mg) a una mezcla del residuo obtenido, 2-ciclopropil-6-(2,2-difluoroetoxi)-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (277 mg) y THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (353 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,60-0,65 (2H, m), 0,73-0,80 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,41-1,50 (2H, m), 1,54-1,64 (IH, m), 2,11 (2H, d, J = 13,4 Hz), 2,93-3,02 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,31-3,43 (4H, m), 3,53 (2H, d, J = 8,7 Hz), 3,63 (2H, s), 4,04 (2H, td, J = 13,1, 4,2 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,62-5,94 (IH, m), 6,49 (IH, s), 6,71 (IH, s), 7,06-7,12 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m).

D) Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2,2-difluoroetoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2,2-

difluoroetoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (338 mg) en etanol (8 mL), el resultado se agitó durante 16 horas a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido obtenido se recolectó mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (182 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,56-0,64 (2H, m), 0,69-0,78 (2H, m), 1,14 (3H, s), 1,32-1,42 (2H, m), 1,46-1,55 (1H, m), 1,91 (2H, d, J = 13,7 Hz), 2,84-2,94 (2H, m), 3,17 (2H, brs), 3,26-3,34 (4H, m), 3,45 (2H, brs), 3,57 (2H, brs), 4,19 (2H, td, J = 14,5, 3,5 Hz), 5,95-6,27 (1H, m), 6,51 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,18-7,30 (4H, m), 12,42 (1H, brs).

Ejemplo 96

Ácido 1-(2-((2'-(benciloxi)-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2'-(benciloxi)-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de trifluorometanosulfonato de 2-etoxi-4-formilfenilo y ácido (2-benziloxi-4-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa D del Ejemplo 16.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18-1,29 (3H, m), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,04 (2H, s), 6,68-6,80 (2H, m), 7,11-7,33 (**6**H, m), 7,36-7,53 (3H, m), 10,00 (1H, s).

B) 1-(2-((2'-(benciloxi)-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 2'-(benciloxi)-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído y 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 616,5.

C) Ácido 1-(2-((2'-(benciloxi)-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2'-(benciloxi)-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 97

Ácido 1-(2-((2-ciano-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) Sulfonato de trifluorometano de 6-etoxi-4'-fluoro-4-(hidroximetil)bifenil-2-ilo

Se agregó borohidruro de sodio (58,1 mg) a una mezcla de trifluorometanosulfonato de 6-etoxi-4'-fluoro-4-formilbifenil-2-ilo (1,20 g), THF (10 mL) y metanol (10 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (940 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21-1,29 (3H, m), 4,04 (2H, q, J- 7,0 Hz), 4,76 (2H, s), 6,99 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,04-7,18 (2H, m), 7,30 (2H, dd, J = 8,9,5,4 Hz).

B) Trifluorometanosulfonato de 4-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-2-ilo

Se agregó terc-butildimetilclorosilano (539 mg) a una mezcla de trifluorometanosulfonato de 6-etoxi-4'-fluoro-4-(hidroximetil)bifenil-2-ilo (940 mg), imidazol (325 mg) y DMF (10 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,11 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,15 (6H, s), 0,98 (9H, s), 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,03 (2H, q,J = 7,0 Hz), 4,78 (2H, s),

6,96 (2H, s), 7,06-7,16 (2H, m), 7,31 (2H, dd, J = 8,9,5,4 Hz).

C) 6-etoxi-4'-fluoro-4-(hidroximetil)bifenil-2-carbonitrilo

Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (252 mg) a una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-2-ilo (1,11 g), cianuro de cinc (0,769 g) y DMF (10 mL) y el resultado se agitó durante la noche a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (solución de THF 1,0 M, 3,27 mL) a una mezcla del residuo obtenido y THF (10 mL), y el resultado se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (571 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,75 (2H, brs), 7,06-7,17 (2H, m), 7,21 (IH, s), 7,28-7,34 (IH, m), 7,40 (2H, dd, J = 9,0,5,4 Hz).

D) 6-etoxi-4'-fluoro-4-formilbifenil-2-carbonitrilo

Se agregó un complejo de trióxido de azufre-piridina (1,00 g) a una mezcla de 6-etoxi-4'-fluoro-4-(hidroximetil)bifenil-2-carbonitrilo (571 mg), trietilamino (0,880 mL) y DMSO (10 mL) y el resultado se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (176 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (3H, t, J = 6,9 Hz), 4,12 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,18 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,45 (2H, dd, J = 9,0,5,3 Hz), 7,64 (IH, d, J = 1,4 Hz), 7,81 (IH, d, J = 1,4 Hz), 10,00 (1H,s).

E) 1-(2-((2-ciano-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (374 mg) y ácido fórmico (5 mL) durante 1 hora a 60 ºC. El solvente de la mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida, se le agregó tolueno al residuo y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida adicionalmente. El residuo obtenido se mezcló con 6-etoxi-4'-fluoro-6-fomilbifenil-2-carbonitrilo (176 mg) y THF (5 mL), la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (208 mg) a temperatura ambiente y luego el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 10 minutos. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (240 mg). MS (ESI+): $[M+H]^+$ 535,3.

F)

Ácido 1-(2-((2-ciano-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agitó una mezcla de 1-(2-((2-ciano-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (230 mg), una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,3 mL), metanol (5 mL) y THF (3 mL) durante 2 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M. La extracción de la misma se llevó a cabo mediante el uso de acetato de etilo, el filtrado se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (195 mg).

^{1}HNMR (300MHz,DMSO-d_6) δ 1,15 (3H,s), 1,23 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,32-1,48 (2H, m, J = 3,9 Hz), 1,77-2,00 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 10,3 Hz), 3,15-3,30 (2H, m), 3,46 (2H, s), 4,12 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,20-4,56 (**6**H, m), 7,24-7,38 (2H, m), 7,42-7,52 (2H, m), 7,60-7,84 (2H, m), 12,43 (1H, brs).

Ejemplo 98

Ácido 1-(2-(4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) (3,5-dietoxi-4-yodofenil)metanol

Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 M, 8,05 mL) a una solución de 3,5-dietoxi-4-yodobenzoato de etilo (2,0 g) en dietiléter (20 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 30 minutos a 0 ºC. Se agregó ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,86 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,70 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,13 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,68 (2H, d, J=6,0 Hz), 6,51 (2H, s).

B) terc-butil((3,5-dietoxi-4-yodobencil)oxi)dimetilsilano

Mediante el uso de (3,5-dietoxi-4-yodofenil)metanol, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa B del Ejemplo 97.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,10 (6H, s), 0,94 (9H, s), 1,47 (6H, t, J = 7,0 Hz), 4,09 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,69 (2H, t, J = 0,8 Hz), 6,47 (2H, s).

C) Ácido (4-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-2,6-dietoxifenil)borónico

Se agregó n-butil litio (solución de hexano 1,6 M, 1,07 mL) a una solución de terc-butil((3,5-dietoxi-4-yodobencil)oxi)dimetilsilano (500 mg) en THF (4,0 mL) a -78 ºC y el resultado se agitó durante 10 minutos a -78 ºC. Se agregó tris(trimetilsilil)borato (0,576 mL) a la mezcla de reacción a -78 ºC y el resultado se agitó durante 50 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa y ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (300 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 355,2.

D)

2-(4-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-2,6-dietoxifenil)-3,5-difluoropiridina

Mediante el uso de ácido (4-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-2,6-dietoxifenil)borónico y 2-bromo-3,5-difluoropiridina, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 16.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 424,1.

E) (4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3,5-dietoxifenil)metanol

Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución de THF 1,0 M, 1,02 mL) a una solución de 2-(4-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-2,6-dietoxifenil)-3,5-difluoropiridina (288 mg) en THF (5 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (202 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 310,1.

F) 4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3,5-dietoxibenzaldehído

Mediante el uso de (4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3,5-dietoxifenil)metanol, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 3.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 308,0.

G) 1-(2-(4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de

terc-butilo y 4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3,5-dietoxibenzaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): [M+H]+ 573,3.

H)

Ácido 1-(2-(4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 99

Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(pentafluoroetil)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3,5-dietoxi-4-(pentafluoroetil)benzoato de etilo

Se agitó una mezcla de 3,5-dietoxi-4-yodobenzoato de etilo (500 mg), trimetil(pentafluoroetil)silano (317 mg), fluoruro de potasio (96 mg), yoduro de cobre(I) (392 mg) and DMF (5 mL) durante 12 horas a 60 ºC bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó mediante acetato de etilo (20 mL), se le agregó una solución de cloruro de amonio y luego se llevó la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): [M+H]+ 357,1.

B) 3,5-dietoxi-4-(pentafluoroetil)benzaldehído

Mediante el uso de 3,5-dietoxi-4-(pentafluoroetil)benzoato de etilo (479 mg), se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 1.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (6H, t, J = 7,0 Hz), 4,11-4,17 (4H, m), 7,06 (2H, s), 9,94 (1H,s).

C) 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(pentafluoroetil)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 3,5-dietoxi-4-(pentafluoroetil)benzaldehído y 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): [M+H]+ 578,3.

D)

Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(pentafluoroetil)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(pentafluoroetil)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 100

Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-ciclobutil-3,5-dietoxibenzoato de etilo

Se agregó un aducto de diclorometano de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (669 mg) a una mezcla de 3,5-dietoxi-4-yodobenzoato de etilo (2,87 g), yoduro de cobre (234 mg), bromuro de ciclobutilcinc (solución de THF 0,5 M, 24,6 mL) y THF (20 mL) y el resultado se agitó durante 3 horas a 60 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,48 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,44 (6H, t, J = 6,9 Hz), 1,78-2,07 (2H, m), 2,16-2,35 (2H, m), 2,49-2,71 (2H, m), 3,86-4,02 (1H, m), 4,06 (4H, q, J = 6,9 Hz), 4,35 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,17 (2H, s).

B) 4-cilobutil-3,5-dietoxibenzaldehído

Se agregó una solución de 4-ciclobutil-3,5-dietoxibenzoato de etilo (1,48 g) en THF (20 mL) a una mezcla de hidruro de aluminio de litio (144 mg) y THF (20 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se agregaron agua (0,2 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (0,2 mL) a la mezcla de reacción, el resultado se agitó durante 5 minutos, se le agregó agua (0,2 mL) y luego la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temepratura ambiente. La mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con trietilamina (2,11 mL) y DMSO (10 mL), se agregó un complejo de trióxido de azufre, piridina (1,61 g) a la mezcla y el resultado se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,02 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,77-2,03 (2H, m), 2,21-2,36 (2H, m), 2,49-2,70 (2H, m), 3,90-4,04 (1H, m), 4,08 (4H, q, J = 7,0 Hz), 7,00 (2H, s), 9,85 (1H, s).

C) 1-(2-(4-ciclobutil-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (750 mg) y ácido fórmico (10 mL) durante 1 hora a 60 ºC. El solvente de la mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida, se le agregó tolueno al residuo y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida adicionalmente. Luego de una mezcla del residuo obtenido, se agitó 4-ciclobutil-3,5-dietoxibenzaldehído (488 mg) y THF (5 mL) durante 15 minutos a temperatura ambiente, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (625 mg) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 10 minutos. Se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (929 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 514,3.

D)

Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agitó una mezcla de 1-(2-(4-ciclobutil-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (926 mg), una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (5,41 mL), metanol (5 mL) y THF (5 mL) durante 2 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M. La extracción de la misma se llevó a cabo mediante el uso de acetato de etilo, el filtrado se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Luego de que se lavó el sólido obtenido con acetato de etilo, se llevó a cabo la división del mismo mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene carbonato de amonio 10 mM) y se concentró la fracción obtenida. Luego de que se disolvió el residuo en acetato de etilo, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvato se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó secuencialmente con dietil éter y hexano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (407 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,23 (3H, s), 1,35-1,53 (**8**H, m), 1,78-1,99 (2H, m), 2,10-2,29 (4H, m), 2,47-2,69 (2H, m), 2,90-3,05 (2H, m), 3,25 (2H, s), 3,34-3,46 (2H, m), 3,52 (2H, d, J = 9,9 Hz), 3,71 (2H, d, J = 10,1 Hz), 3,80 (2H, s), 3,85-4,03 (5H, m), 6,45 (2H, s).

Ejemplo 101

Ácido 1-(2-((1-bencil-5-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d][1,3]tiazol-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de diclorhidrato de bencilhidrazina, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A, Etapa B, Etapa C, Etapa D, Etapa E, Etapa F y Etapa G del Ejemplo 21, y el Ejemplo 2.

Ejemplo 102

Ácido 1-(2-((2'-(ciclopropilmetoxi)-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-etoxi-4'-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-carbaldehído

Se agitó una mezcla de 2'-(benciloxo)-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (2,45 g), ácido clorhídrico 6 M (30 mL) y ácido acético (100 mL) durante 4 horas a 100 ºC. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se agregó acetato de etilo al residuo obtenido, se lavó de forma secuencial con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo la presión reducida. El residuo obtenido se lavó con hexano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,50 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,26 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,65 (1H, d, J = 0,9 Hz), 6,71-6,83 (2H, m), 7,18-7,25 (1H, m), 7,46-7,52 (1H, m), 7,54-7,63 (2H, m), 10,03 (1H,s).

B) 2'-(ciclopropilmetoxi)-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante 2-etoxi-4'-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-carbaldehído y (bromometil)ciclopropano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 16.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,14-0,26 (2H, m), 0,45-0,57 (2H, m), 1,00-1,15 (1H, m), 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,78 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,02-4,15 (2H, m), 6,57-6,81 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = 8,4,6,8 Hz), 7,35-7,55 (3H, m), 10,00 (1H, s).

C) 1-(2-((2'-(ciclopropilmetoxi)-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 2'-(ciclopropilmetoxi)-2-etoxi-4'-fluorubifenil-4-carbaldehído y 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 580,5.

D)

Ácido 1-(2-((2'-(ciclopropilmetoxi)-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2'-(ciclopropilmetoxi)-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 103

Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-2'-(2-metoxietoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-etoxi-4'-fluoro-2'-(2-metoxietoxi)bifenil-4-carbaldehído

Mediante 2-etoxi-4'-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-carbaldehído y 1-bromo-2-metoxietano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 16.

MS (ESI+): [M+H]+ 319,1.

B) 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-2'-(2-metoxietoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 2-etoxi-4'-fluoro-2'-(2-metoxietoxi)bifenil-4-carbaldehído y 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): [M+H]+ 584,5.

C)

Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-2'-(2-metoxietoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiroct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-2'-(2-metoxietoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 104

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-ciclopropil-5-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4-yodobenzaldehído

Se agregó 2-(bromometil)-1,1-difluorociclopropano (322 mg) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzaldehído (361 mg), carbonato de potasio (347 mg) y DMF (10 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 70 ºC.

Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (461 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,69-0,77 (2H, m), 1,07-1,15 (2H, m), 1,35-1,45 (IH, m), 1,59-1,70 (IH, m), 2,11-2,23 (2H, m), 4,11-4,18 (IH, m), 4,20-4,28 (IH, m), 7,05 (IH, d, J = 1,1 Hz), 7,09 (IH, d, J = 1,4 Hz), 9,91 (1H, s).

B)

2-ciclopropil-6-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregaron ácido (4-fluorofenil)borónico (248 mg), fluroro de cesio (539 mg) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (173 mg) a una solución de 3-ciclopropil-5-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4-yodobenaldehído (448 mg) en DME (10 mL) y el resultado se agitó durante 15 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (390 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,70-0,75 (2H, m), 0,83-0,90 (2H, m), 1,03-1,14 (1H, m), 1,37-1,48 (1H, m), 1,62-1,71 (1H, m), 1,80-1,94 (1H, m), 4,03 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,07 (1H, s), 7,10-7,17 (2H, m), 7,24-7,30 (3H, m), 9,94 (1H, s).

C) 1-(2-((2-ciclopropil-6-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (379 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclopropil-6-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-carbaldehído (378 mg) y THF (10 mL), se le agregó triacetoxiborohidruro (421 mg) y el resultado se agitó durante 16 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (490 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,60-0,66 (2H, m), 0,72-0,79 (2H, m), 0,98-1,09 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,33-1,50 (3H, m), 1,55-1,64 (1H, m), 1,77-1,87 (1H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,92-3,01 (2H, m), 3,25 (2H, s), 3,31-3,43 (4H, m), 3,53 (2H, d, J = 8,7 Hz), 3,62 (2H, s), 3,85-3,92 (1H, m), 3,93-4,00 (1H, m), 4,16 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,45 (1H, s), 6,70 (1H, s), 7,05-7,12 (2H, m), 7,23-7,29 (2H, m).

D)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-6-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (467 mg) en etanol (8 mL), el resultado se agitó durante 3 horas a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Luego de que el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (407 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,59-0,67 (2H, m), 0,74-0,82 (2H, m), 0,98-1,12 (1H, m), 1,25 (3H, s), 1,33-1,51 (3H, m), 1,54-1,66 (1H, m), 1,75-1,92 (1H, m), 2,13 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,94-3,08 (2H, m), 3,32 (2H, s), 3,36-3,46 (2H, m), 3,64 (2H, *brs),* 3,84-4,03 (**6**H, m), 6,51 (1H, s), 6,83 (1H, brs), 7,06-7,13 (2H, m), 7,20-7,25 (2H, m).

Ejemplo 105

Ácido 1-(2-((3,5-dietoxi-4-(5-fluoropiridin-2-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A)

2-(4-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-2,6-dietoxifenil)-5-fluoropiridina

Mediante el uso de ácido (4-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-2,6-dietoxifenil)borónico y 2-bromo-5-difluoropiridina, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 16.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 406,2.

B) (3,5-dietoxi-4-(5-fluoropiridin-2-il)fenil)metanol

Mediante el uso de ácido 2-(4-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-2,6-dietoxifenil)-5-fluoropiridina, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 98.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 292,1.

C) 3,5-dietoxi-4-(5-fluoropiridin-2-il)benzaldehído

Mediante el uso de (3,5-dietoxi-4-(5-fluoropiridin-2-il)fenil)metanol, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 3.

MS (ESI+): [M+H]+ 290,1.

D) 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(5-fluoropiridin-2-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 3,5-dietoxi-4-(5-fluoropiridin-2-il)benzaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 555,3.

E)

Ácido 1-(2-((3,5-dietoxi-4-(5-fluoropiridin-2-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(5-fluoropirin-2-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 106

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-ciclopropil-4-yodo-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzaldehído

Se agregó 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (531 mg) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzaldehído (342 mg), carbonato de potasio (491 mg) y DMF (10 mL), y el resultado se agitó durante 4 horas a 70 ºC. Se agregaron 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (2,66 g) y carbonato de potasio (1,64 g) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 15 horas a 70 ºC. Se le agregaron adicionalmente 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (2,66 g) y carbonato de potasio (1,64 g) y el resultado se agitó durante 6 horas a 70 ºC. Se agregaron 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (2,66 g) y carbonato de potasio (1,64 g) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 15 horas a 70 ºC. Se agregaron adicionalmente 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (2,66 g) y carbonato de potasio (1,64 g), y el resultado se agitó durante 7 horas a 70 ºC. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (382 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,70-0,76 (2H, m), 1,08-1,15 (2H, m), 2,12-2,22 (1H, m), 2,70-2,83 (2H, m), 4,32 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,06 (1H, s), 7,10 (1H, s), 9,92 (1H, s).

B) 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)bifenil-4-carbaldehído

Se agregaron ácido (4-fluorofenil)borónico (201 mg), fluroro de cesio (436 mg) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (140 mg) a una solución de 3-ciclopropil-4-yodo-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzaldehído (368 mg) en DME (10 mL) y el resultado se agitó durante 18 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (283 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8 0,69-0,75 (2H, m), 0,82-0,91 (2H, m), 1,60-1,70 (1H, m), 2,36-2,51 (2H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,07-7,15 (3H, m), 7,22-7,27 (3H, m), 9,95 (1H,s).

C) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (266 mg) y ácido fórmico (5 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)bifenil-4-carbaldehído (270 mg) y THF (10 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (295 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 18 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (324 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,59-0,66 (2H, m), 0,72-0,78 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,40-1,51 (2H, m), 1,53-1,63 (1H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,31-2,45 (2H, m), 2,92-3,03 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,31-3,42 (4H, m), 3,53 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,63 (2H, s), 4,07 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,45 (1H, s), 6,69 (1H, s), 7,04-7,11 (2H, m), 7,23 (2H, dd, J = 8,5,5,6 Hz).

D)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (314 mg) en etanol (8 mL), el resultado se agitó durante 3 horas a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido obtenido se recolectó mediante filtración. Luego de que el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (diisopropil éter/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (193 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ0,60-0,68 (2H, m), 0,75-0,82 (2H, m), 1,25 (3H, s), 1,40-1,51 (2H, m), 1,55-1,64 (1H, m), 2,12 (2H, d, J = 13,4 Hz), 2,32-2,46 (2H, m), 2,95-3,08 (2H, m), 3,31 3,47 (4H, m), 3,58-3,82 (2H, m), 3,86-4,18 (**6**H, m), 6,52 (1H, s), 6,89 (1H, brs), 7,05-7,11 (2H, m), 7,21 (2H, dd, J = 8,4,5,5 Hz).

Ejemplo 107

Ácido 1-(2-((2-ciclobutil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-(benciloxi)-4-bromo-5-etoxibenzoato de etilo

Una mezcla de bromometil benceno (9,03 mL), carbonato de potasio (14,3 g), 4-bromo-3-etoxi-5-hiroxibenzoato de etilo (20,0 g) y DMF (200 mL) se agitó durante 2 horas a 60 ºC. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con dietil éter y hexano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (22,5 g).

^{1}HNMR (300MHz,$CDCl_3$) δ 1,40 (3H,t,J = 7,1 Hz), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,21 (2H, s), 7,23 (IH, d, J = 1,7 Hz), 7,30 (IH, d, J = 1,6 Hz), 7,32-7,44 (3H, m), 7,46-7,54 (2H, m).

B) 2-(benciloxi)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregó acetato de paladio (666 mg) a una mezcla de 3-(benciloxi)-4-bromo-5-etoxibenzoato de etilo (22,5 g), fosfato de tripotasio (37,8 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (24,9 g), triciclohexilfosfina (solución de tolueno al 20 %, 10,5 mL), tolueno (150 mL) y agua (75 mL) y el resultado se calentó y se agitó durante la noche a 90 ºC en una atmósfera de argón. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (23,1 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,05 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,40 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,07 (2H, s), 7,08 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,15-7,43 (9H, m).

C) 2-etoxi-4'-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla 2-(benciloxi)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo (15,0 g), 10 % de paladio en carbono (55 % de contenido de agua, 4,05 g) y THF (150 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Luego de retirar el catalizador mediante filtración, se concentró el filtrado obtenido bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (11,7 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,04 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,07 (IH, t, J = 10,6 Hz), 7,10-7,24 (3H, m), 7,29-7,40 (3H, m).

D) 2-etoxi-4'-fluoro-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)bifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregó el hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite, 434 mg) a una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carboxilato de etilo (2,20 g) y THF (15 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se agregó bis(sulfonamida de trifluorometano) de N-fenilo (3,87 g) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,41 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (3H,t,J = 7,0 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,03-4,14 (2H, m), 4,43 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,07-7,19 (2H, m), 7,28-7,36 (2H, m), 7,64 (2H, s).

E) 2-ciclobutil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregó bromuro de glicobutilcinc (solución de THF 0,5 M, 22,1 mL) a una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)bifenil-4-carboxilato de etilo (2,41 mg), yoduro de cobre (158 mg), un aducto de diclorometano de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (451 mg) y THF (5 mL), y el resultado se agitó durante 3 horas a 60 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de secarse en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,05 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,64-2,16 (**6**H, m), 3,25-3,57 (1H, m), 4,00 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,42 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,99-7,16 (4H, m), 7,45 (I1H, d, J = 1,4 Hz), 7,74 (1H,d, J = 0,9 Hz).

F) 2-ciclobutil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó una solución de 2-ciclobutil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo (1,05 g) en THF (50 mL) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (87,0 mg) en THF (20 mL) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Luego de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, se le agregaron agua (0,2 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (0,2 mL) de forma secuencial. Luego de que se agitara el resultado durante 5 horas, se agregó adicionalmente agua (0,2 mL). Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en DMSO (10 mL), se agregaron trietilamina (1,28 mL) y un complejo de trióxido de azufre-piridina (977 mg) a la solución y el resultado se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (581 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,66-2,20 (6H, m), 3,24-3,56 (1H, m), 4,02 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,04-7,18 (4H, m), 7,29 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,48-7,61 (1H, m), 10,02 (1H,s).

G) 1-(2-((2-ciclobutil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (966 mg) y ácido fórmico (10 mL) durante 1 hora a 60 ºC. El solvente de la mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida, se le agregó tolueno al residuo obtenido y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclobutil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (581 mg) y THF (5 mL), la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (619 mg) a temperatura ambiente y luego el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 10 minutos. Se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,06 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8 1,17 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,21 (3H, s), 1,22-1,30 (3H, m), 1,38-1,56 (2H, m), 1,66-2,21 (**8**H, m), 2,89-3,05 (2H, m), 3,27 (2H, s), 3,32-3,46 (5H, m), 3,53-3,63 (2H, m), 3,69 (2H, s), 3,92 (2H, q,J = 7,0 Hz), 4,11-4,24 (2H, m), 6,72 (IH, d, J = 1,2 Hz), 6,92 (IH, d, J = 0,8 Hz), 7,01-7,15 (4H, m).

H)

Ácido 1-(2-((2-ciclobutil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agitó una mezcla de 1-(2-((2-ciclobutil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6- en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (1,00 g), una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (5,32 mL), metanol (5 mL) y THF (5 mL) durante 2 horas a 60 ºC. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M y se llevó a cabo la extracción del mismo mediante acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (756 mg).

^{1}H NMR (300MHz, DMSG-d_6) δ 1,09-1,17 (6H,m), 1,30-1,47 (2H,m), 1,59-2,05 (8H,m), 2,82-3,02 (2H, m), 3,19-3,51 (7H, m), 3,96 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,10-4,52 (4H, m), 7,06-7,26 (6H, m).

Ejemplo 108

Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidin-4-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-(2,6-dietoxi-4-(etoxicarbonil)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se mezclaron 3,5-dietoxi-4-yodobenzoato (1,00 g), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (849 mg), carbonato de cesio (1,34 g), un aducto de diclorometano de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (112 mg), THF (5 mL) y agua (1 mL) y se agitó la mezcla durante 0,5 horas a 130 ºC bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó mediante acetato de etilo (20 mL), se le agregó una solución de cloruro de amonio y luego se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (900 mg).

MS (ESI+): $[M+H-(Boc)]^+$ 320,1.

B) 4-(2,6-dietoxi-4-(etoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Mediante el uso de 4-(2,6-dietoxi-4-(etoxicarbonil)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa F del Ejemplo 87.

MS (ESI+): $[M+H-(Boc)]^+$ 322,2.

C) Clorhidrato de 3,5-dietoxi-4-(piperidin-4-il)benzoato de etilo

Mediante el uso de 4-(2,6-dietoxi-4-(etoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 3.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 322,3.

D) 3,5-dietoxi-4-(1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidin-4-il)benzoato

Trietilamina (297 mg) y 2,2,3,3,3–pentafluoropropiltrifluorometanosulfonato (552 mg) se agregaron a una solución de clorhidrato de 3,5-dietoxi-4-(piperidin-4-il)benzoato de etilo (350 mL) en THF (3 mL) y el resultado se agitó durante 4 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se diluyó mediante acetato de etilo (20 mL), se le agregó una solución de cloruro de amonio saturada acuoso y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (450 mg).

MS (ESI+):$[M+H]^+$454.1.

E) 3,5-dietoxi-4-(1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidin-4-il)benzaldehído

Mediante el uso de 3,5-dietoxi-4-(1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidin-4-il)benzoato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa C del Ejemplo 1.

MS (ESI+): [M+H]+ 410,1.

F) Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidin-4-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 3,5-dietoxi-4-(1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidin-4-il)benzaldehído y 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): [M+H]+ 675,3.

G)

Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidin-4-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidin-4-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 109

Una sustancia ópticamente activa de

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-8-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se llevó a cabo el fraccionamiento de un racemato (260 mg) de ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-8-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico mediante el uso SFC (columna: CHIRALPAK IA (LG021) 46 mmID x 150 mmL, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 700/300/3), mediante lo cual se obtuvo un compuesto con un tiempo de retención breve como un compuesto del título (101 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,09-1,19 (9H, m), 1,27-1,45 (2H, m), 1,92 (2H, t, J = 13,6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 10,5 Hz), 3,06 (1H, d, J = 7,2 Hz), 3,13 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,19-3,43 (4H, m), 3,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,59 (2H, s), 3,95 (4H, q, J =, 6,9 Hz), 6,61 (2H, s), 7,10-7,19 (2H, m), 7,22-7,31 (2H, m), 12,44 (1H, brs).

El tiempo de retención (LA) fue 4,73 minutos.

Ejemplo 110

Una sustancia ópticamente activa de ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-8-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se llevó a cabo el fraccionamiento de un racemato (260 mg) de ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-8-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico mediante el uso SFC (columna: CHIRALPAK IA (LG021) 46 mmID x 150 mmL, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 700/300/3), mediante lo cual se obtuvo un compuesto con un tiempo de retención breve como un compuesto del título (101 mg).

El tiempo de retención (IA) fue 7,63 minutos.

Ejemplo 111

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4-fluoro-6-(2-metoxietoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-ciclopropil-4-yodo-5-(2-metoxietoxi)benzaldehído

Mediante el uso de 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzaldehído y 1-bromo-2-metoxietano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 93.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,69-0,76 (2H, m), 1,06-1,13 (2H, m), 2,11-2,22 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,86 (2H, t, J = 4,7 Hz), 4,25 (2H, t, J = 4,7 Hz), 7,03 (1H, s), 7,13 (1H, s), 9,91 (1H, s).

B) 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(2-metoxietoxi)bifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 3-ciclopropil-4-yodo-5-(2-metoxietoxi)benzaldehído y ácido (4-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa B del Ejemplo 93.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,69-0,75 (2H, m), 0,81-0,87 (2H, m), 1,61-1,70 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,54-3,60 (2H, m), 4,064,12 (2H, m), 7,06 (1H, s), 7,09-7,15 (2H, m), 7,25-7,32 (3H, m), 9,93 (1H, s).

C) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(2-metoxietoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(2-metoxietoxi)bifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 93.

MS (ESI+): [M+-HT 580,3.

D) Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(2-metoxietoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(2-metoxietoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar a la Etapa D del Ejemplo 93.

Ejemplo 112

Ácido 1-(2-((2'-(2,2-difluorociclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-etoxi-4'-fluoro-6-vinilbifenil-4-carboxilato de etilo

2-etoxi-4'-fluoro-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)bifenil-4-carboxilato de etilo (3,50 g), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (3,09 g), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (461 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (514 mg) y una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (16 mL) se agitaron en tolueno (40 mL) en una atmósfera de argón, se agitó el resultado durante 4 horas a 100 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,45 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,03 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,36 (2H, q,J = 7,1 Hz), 5,25 (1H, d, J= 11,2 Hz), 5,76 (1H, d, J = 17,6 Hz), 6,34 (1H,dd,J= 17,5,11,0 Hz), 7,16-7,33 (4H, m), 7,49 (1H, s), 7,84 (1H, s).

B) 2-(2,2-difluorociclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregó trimetil(trifluorometil)silano (4,03 mL) a una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-vinilbifenil-4-carboxilato (2,45 g), yoduro de sodio (1,17 g) y THF (25 mL) y el resultado se agitó durante la noche a 70 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en sulfato de magnesio anhidro. El solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,66 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,34 (3H,t,J = 7,1 Hz), 1,72-1,87 (2H, m), 2,59-2,70 (IH, m), 4,05 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,31-4,40 (2H, m), 7,21-7,35 (4H, m), 7,47 (1H, s), 7,53 (1H, d, J=0,9 Hz).

C) 2-(2,2-difluorociclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldeído

Se agregó 2-(2,2-difluorociclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo (2,50 g) a una suspensión de hidruro de litio aluminio (521 mg) en THF (50 mL) en un enfriamiento de hielo y el resultado se agitó durante 20 minutos. Se agregó decahidrato de sulfato de sodio a la mezcla de reacción, el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego la materia insoluble se separó mediante filtración. Luego el filtrado se pasó a través de un gel de sílice y se concentró bajo presión reducida. Se agregó dióxido de manganeso (5,97 g) a una solución del residuo obtenido en THF (50 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,94 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,77-1,96 (2H,m), 2,64 (lH,td,J = 12,2, **8,8** Hz), 4,08 (2H, q, J = 6,9 Hz), 7,19-7,37 (4H, m), 7,52 (2H, d, J = 1,8 Hz), 10,01 (1H, d, J = 0,8 Hz).

D) 1-(2-((2-(2,2-difluorociclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (715 mg) a ácido fórmico (3 mL), el resultado se agitó durante 30 hora a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (596 mg) a una solución del residuo obtenido y 2-(2,2-difluorociclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (600 mg) en THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (960 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,10-1,21 (9H, m), 1,36-1,45 (2H, m), 1,68-1,79 (2H, m), 1,93 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,48-2,52 (1H, m), 2,82-2,91 (2H, m), 3,16 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,27-3,30 (4H, m), 3,42-3,46 (2H, m), 3,57-3,61 (2H, m), 3,92-4,00 (2H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,78 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,19-7,26 (4H, m).

E) Ácido 1-(2-((2'-(2,2-difluorociclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (5,9 mL) a una solución de 1-(2-((2-(2,2-difluorociclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (9150 mg) en etanol (11 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, se concentró hasta la mitad de la cantidad de la misma bajo presión reducida, y se recolectó el sólido precipitado mediante filtración, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (270 mg).

^{1}HNMR (400MHz,DMSO-d_6) δ 1,09-1,17 (**6**H,m), 1,32-1,43 (2H,m), 1,68-1,79 (2H,m), 1,90 (2H, d, J = 13,8 Hz), 2,47-2,57 (IH, m), 2,88 (2H, t, J = 10,4 Hz), 3,12-3,21 (2H, m), 3,22-3,40 (4H, m), 3,43-3,50 (2H, m), 3,60 (2H, brs), 3,97 (2H, q, J = **6,6** Hz), 6,78 (IH, s), 6,94 (IH, s), 7,17-7,28 (4H, m).

Ejemplo 113

Ácido trans-4-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico

A) 4'-fluoro-3-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregó acetato de paladio (1,45 g) a una mezcla de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo (18,0 g), fosfato de tripotasio (41,2 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (18,1 g), triciclohexilfosfina (solución de tolueno al 20 %, 23,0 mL), tolueno (200 mL) y agua (100 mL) y se agitó el resultado durante 1,5 horas a 90 ºC en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se separó la capa orgánica. Luego de que la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2, se llevó a cabo la extracción del mismo mediante acetato de etilo. La capa orgánica recolectada se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (metanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (16,4 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,92 (3H, s), 7,23-7,36 (4H, m), 7,73-7,82 (2H, m), 7,86 (IH, d, J = 8,9 Hz), 10,60 (1H, brs).

B) 2-bromo-4'-fluoro-5-hidxoxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se le agregó bromo (13,8 g) en gotas a una solución de 4'-fluoro-3-hidroxobifenil-4-carboxilato de metilo (16,4 g) en

acetato de etilo (200 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 50 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó de forma secuencial con una solución de tiosulfato de sodio y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (metanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (11,4 g).

MS (ESI-): [M-H]- 323,0,325,0.

C) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se le agregaron 2-bromo-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo (10,5 g), ácido ciclopropil borónico (5,55 g), (2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina de diciclohexilo (1,33 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,48 g) y una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (48,4 mL) a tolueno (100 mL) en una atmósfera de argón, el resultado se agitó 2 horas a 100 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la capa orgánica se separó. Luego se agregó ácido clorhídrico 2 M a la capa acuosa y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica recolectada se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (metanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (9,65 g).

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,48-0,56 (2H, m), 0,72-0,81 (2H,m), 1,65-1,78 (1H,m), 3,90 (3H, s), 6,82 (1H, s), 7,25-7,35 (2H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 7,45-7,54 (2H, m), 10,35 (1H, s).

D) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(metoximetoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregó cloro(metoxi)metano (1,75 g) a una mezcla de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carboxilati de metilo (4,14 g), carbonato de potasio (4,00 g) y DMF (70 mL) y se agitó el resultado durante 3 horas a temperatura ambiente. Se agregaron cloro(metoxi)metano (1,75 g) y carbonato de potasio (4,00 g) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 15 horas a 60 ºC. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción del mismo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (4,06 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,61-0,69 (2H, m), 0,77-0,86 (2H, m), 1,70-1,83 (IH, m), 3,51 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,23 (2H, s), 7,04 (1H, s), 7,08-7,16 (2H, m), 7,37-7,44 (3H, m).

E) (2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(metoximetoxi)bifenil-4-il)metanol

Se agregó 2-ciclopropil-5-(metoximetoxi)-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (4,04 g) a una suspensión de hidruro de litio aluminio (975 mg) en THF (5 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregaron, de forma secuencial, agua (1 mL), hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 mL) y agua (3 mL) a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,65 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,59-0,66 (2H, m), 0,75-0,83 (2H, m), 1,72-1,83 (1H, m), 2,24 (1H, t, J = 6,5 Hz), 3,49 (3H, s), 4,70 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,22 (2H, s), 6,91 (1H, s), 6,96 (1H, s), 7,06-7,14 (2H, m), 7,35-7,43 (2H, m).

F) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(metoximetoxi)bifenil-4-carbaldehído

Se agregó un complejo de trióxido de azufre-piridina (3,82 g) a una mezcla de (2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(metoximetoxi)bifenil-4-il)metanol (3,63 g), trietilamina (3,64 g) y DMSO (70 mL), y el resultado se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,26 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,65-0,72 (2H, m), 0,78-0,87 (2H, m), 1,69-1,80 (1H, m), 6,52 (3H, s), 5,29 (2H, s), 7,06 (1H, s), 7,09-7,17 (2H, m), 7,39-7,47 (3H, m), 10,48 (1H, s).

G) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó ácido clorhídrico 6 M (25 mL) a una solución de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(metoximetoxi)bifenil-4-carbaldehído (3,22 g) en metanol (60 mL) a temperatura ambiente, el resultado se agitó durante 3 horas a 70 ºC y luego el solvento se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio acuoso 8 M a temperatura ambiente a y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión

reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,67 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,58-0,65 (2H, m), 0,79-0,87 (2H, m), 1,71-1,82 (1H, m), 6,87 (1H, s), 7,09-7,21 (3H, m), 7,38-7,46 (2H, m), 9,88 (1H, s), 10,85 (1H, s).

H) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó yodometano (213 mg) a una mezcla de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carboxilato (256 mg), carbonato de potasio (276 mg) y DMF (10 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 3 horas a 70 ºC. Luego de agregar el agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (263 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,62-0,70 (2H, m), 0,76-0,85 (2H, m), 1,67-1,79 (1H, m), 3,91 (3H, s), 6,82 (1H, s), 7,10-7,19 (2H, m), 7,39-7,47 (3H, m), 10,45 (1H, s).

I) trans-4-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibigenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (341 mg) a una mezcla de clorhidrato de trans-4-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (232 mg), 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído de metilo (261 mg), trietilamina (163 mg) y THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (370 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,55-0,62 (2H, m), 0,72-0,81 (2H, m), 1,30-1,58 (4H, m), 1,70-1,82 (1H, m), 1,93-2,13 (4H, m), 2,23-2,44 (2H, m), 3,20 (2H, s), 3,42-3,48 (2H, m), 3,49-3,55 (2H, m), 3,66-3,71 (5H, m), 3,79 (3H, s), 6,69 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,06-7,15 (2H, m), 7,36-7,44 (2H,m).

J)

Ácido trans-4-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 mL) a una solución de trans-4-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (362 mg) en etanol (8 mL), el resultado se agitó durante 15 horas a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido obtenido se recolectó mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (268 mg).

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,49-0,57 (2H, m), 0,72-0,81 (2H, m), 1,21-1,44 (4H, m),1,68-1,80 (1H, m), 1,82-1,99 (4H, m), 2,11-2,23 (IH, m), 2,24-2,37 (IH, m), 3,18-3,27 (4H, m), 3,42 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,56 (2H, s), 3,76 (3H, s), 6,75 (IH, s), 6,84 (IH, s), 7,22-7,31 (2H, m), 7,43-7,53 (2H, m), 12,08 (IH, brs).

Ejemplo 114

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó acetato de paladio (2,61 g) a una mezcla de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído (25,0 g), fosfato de tripotasio (74,0 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (24,4 g), triciclohexilfosfina (solución de tolueno al 20 %, 41,3 mL), tolueno (250 mL) y agua (125 mL) y se agitó el resultado durante 3 horas a 90 ºC en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, la capa orgánica se separó y se llevó a cabo la extracción de la capa acuosa mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica recolectada se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó mediante metanol (150 mL), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (16,0 g).

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,03 (3H, s), 7,31-7,41 (3H, m), 7,45 (IH, d, J = 1,3 Hz), 7,77 (IH, d, J = 8,0 Hz), 7,82-7,91 (2H, m), 10,37 (IH, s).

H) 2-bromo-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó 1,3-dibromo-1,3,5-triazina-2,4,6-triona (10,6 g) a una solución de 4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (16,0 g) en DMF (90 mL) en el intervalo de 15 ºC a 30 ºC, se agitó el resultado durante 40 minutos. Se le agregó agua (3 mL) y el resultado se agitó adicionalmente durante 1 hora. Se recolectó el sólido precipitado mediante filtración, se lavó de forma secuencial con una solución mezclada de DMF (15 mL) y agua (15 mL), y agua (30 mL), mediante lo cual se obtuvo el título del compuesto (20,6 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,96 (3H, s), 7,25 (1H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,54 (2H, dd, J = 8,4,5,6 Hz), 7,91 (1H, s), 10,30 (1H, s).

C) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregaron 2-bromo-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-carboxilato (20,6 g), ácido ciclopropil borónico (10,3 g), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (4,10 g), tris(dibencilidenoacetono)dipaladio(0) (4,27 g) y una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (100 mL) a tolueno (250 mL) en una atmósfera de argón, y el resultado se agitó durante 2 horas a 100 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Luego de que el residuo obtenido se pasara a través de una columna corta (hexano/acetato de etilo) de un gel de sílice, se concentró el filtrado bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó mediante el uso de una solución mezclada de etanol (50 mL) y agua (10 mL) y los cristales obtenidos se lavaron con etanol (85 mL), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (9,70 g),

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,62-0,71 (2H, m), 0,77-0,86 (2H, m), 1,66-1,79 (1H, m), 3,91 (3H, s), 6,82 (1H, s), 7,09-7,19 (2H, m), 7,38-7,48 (3H, m), 10,45 (1H, s).

D) Oxalato de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fiuoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (13,0 g) a ácido fórmico (26 mL), el resultado se agitó durante 1 hora a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído (9,21 g) y THF (78 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (10,8 g) a la mezcla y el resultado se agitó durante 3 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina al *5 %* , y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (130 mL), se agregó ácido oxálico (3,38 g) a la solución a 70 ºC y el resultado se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Adicionalmente, luego de agitar durante la noche a temperatura ambiente, el sólido se recolectó mediante filtración, y se lavó con acetato de etilo (39 mL), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (19,2 g).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,58-0,71 (2H, m), 0,75-0,89 (2H, m), 1,23 (3H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,43-1,57 (2H, m), 1,73-1,85 (1H, m), 2,11 (2H, d, J = 14,1 Hz), 3,00 (2H, t, J = 10,7 Hz), 3,36-3,50 (4H, m), 3,91 (3H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,28-4,50 (**6**H, m), 6,29 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,20 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,46 (2H, dd, J = 8,5,5,5 Hz).

E)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó oxalato de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (19,2 g) a una solución mezclada de acetato de etilo (200 mL) y una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa (200 mL), el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 4 M (50 mL) a una solución del residuo obtenido en etanol (150 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhidrato 2 M (100 mL). El resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante 30 minutos a 0 ºC y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Se llevó a cabo la recristalización (dimetilsulfóxido/etanol) del sólido obtenido, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (12,3 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,49-0,57 (2H, m), 0,71-0,81 (2H, m), 1,14 (3H, s), 1,29-1,44 (2H, m), 1,68-1,80 (1H, m), 1,90 (2H, d, J = 13,4 Hz), 2,88 (2H, t, J = 10,5 Hz), 3,15 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,23-3,39 (4H, m), 3,45 (2H, d, J = 7,1 Hz), 3,55 (2H, brs), 3,76 (3H, s), 6,75 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,22-7,32 (2H, m), 7,48 (2H, dd, J = 8,6, 5,6 Hz).

Ejemplo 115

Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-2'-(3,3,3-trifluoropropoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-etoxi-4'-fluoro-2'-(3,3,3-trifluoropropoxi)bifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2-etoxi-4'-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-carbaldehído y 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 106.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,45 (2H, qt, J = 10,5,6,5 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 10,6,2,5 Hz), 6,77 (1H, td, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,3, 6,7 Hz), 7,34-7,39 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,45-7,49 (1H, m), 10,00 (1H, s).

B) 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-2'-(3,3,3-trifluoropropoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-etoxi-4'-fluoro-2'-(3,3,3-trifluoropropoxi)bifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título en forma similar a la Etapa G en el Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 622,3.

C)

Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-2'-(3,3,3-trifluoropropoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-2'-(3,3,3-trifluoropropoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 116

Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-etoxi-4'-fluoro-6-(2-oxopirrolidin-1-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)bifenil-4-carboxilato de etilo (900 mg), carbonato de cesio (941 mg), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (72 mg), pirrolidina-2-ona (211 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (19 mg) y tolueno (10 mL) durante la noche a 100 ºC en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó mediante acetato de etilo (20 mL), se le agregó agua y luego se llevó la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 372,1.

B) (2-etoxi-4'-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)bifenil-4-il)metanol

Mediante el uso de 2-etoxi-4'-fluoro-6-(2-oxopirrolidin-1-il)bifenil-4-carboxilato de etilo y tolueno en lugar de THF, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa F del Ejemplo 43.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 316,1.

C) 2-etoxi-4'-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)bifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de (2-etoxi-4'-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)bifenil-4-il)metanol se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 3.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 314,1.

D)

Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 2-etoxi-4'-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)bifenil-4-carbaldehído y 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a

la Etapa G del Ejemplo 1 y Ejemplo 2.

Ejemplo 117

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3-metoxipropoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-ciclopropil-4-yodo-5-(3-metoxipropoxi)benzaldehído

Mediante el uso de 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzaldehído y 1-bromo-3-metoxipropano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 93.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,70-0,77 (2H, m), 1,06-1,14 (2H, m), 2,09-2,21 (3H, m), 3,37 (3H, s), 3,66 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,20 (2H, t, J = 6,1 Hz), 7,02 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,12 (1H, d, J = 1,3 Hz), 9,91 (1H, s).

B) 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3-metoxipropoxi)bifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 3-ciclopropil-4-yodo-5-(3-metoxipropoxi)benzaldehído y ácido (4-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa B del Ejemplo 93.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,69-0,75 (2H, m), 0,80-0,87 (2H, m), 1,60-1,69 (1H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 3,24-3,31 (5H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 7,04 (1H, s), 7,09-7,16 (2H, m), 7,23-7,29 (3H, m), 9,94 (1H, s).

C) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3-metoxipropoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3-metoxipropoxi)bifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa C del Ejemplo 93.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 594,3.

D)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3-metoxipropoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2-ciclopropil-4-fluoro-6-(3-metoxipropoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar a la Etapa D del Ejemplo 93.

Ejemplo 118

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo

Se agregó ácido clorhídrico 6 M (60 mL) a una solución de 4-amino-3-ciclopropil-5-(metoximetoxi)benzoato de etilo (8,89 g) en metanol (150 mL), el resultado se agitó durante 3 horas a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se neutralizó con una solución de sodio saturada acuosa a 0 ºC y la extracción de la misma se llevó a cabo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo un producto purificado. Se agregó ácido clorhídrico 2 M (68 mL) a una solución del residuo obtenido en acetonitrilo (100 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se agregó una solución acuosa (50 mL) de nitrito de sodio (2,45 g) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 30 minutos a 0 ºC. Una solución acuosa (50 mL) de yoduro de potasio (18,1 g) se le agregó en gotas y el resultado se agitó durante 3 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturado acuoso a 0 ºC y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó de forma secuencial con una solución de tiosulfato de sodio y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,68 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,69-0,76 (2H, m), 1,03-1,10 (2H, m), 1,95-2,04 (IH, m), 3,90 (3H, s), 5,61 (IH, s), 7,19 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,47 (IH, d, J = 1,9 Hz).

B) 3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobenzoato de metilo

Se agregó yodometano (2,35 g) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-hidroxi-5-yodobenzoato de metilo (3,68 g), carbonato de potasio (2,40 g) y DMF (70 mL) y el resultado se agitó durante 5 horas a 60 ºC. Luego de agregar el agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,92 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,68-0,74 (2H, m), 1,02-1,09 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,08-2,17 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,16 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,21 (1H, s), 7,26 (1H, s).

C) (3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodofenol)metanol

Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 M, 15 mL) a una solución de 3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobenzoato de metilo (3,14 g) en THF (50 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregó adicionalmente hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 M, 15 mL) a la mezcla de reacción, el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se le agregó decahidrato de sulfato de sodio a 0 ºC, el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se filtró mediante celite. El filtrado obtenido se concentró bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,89 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,61-0,70 (2H, m), 0,98-1,06 (2H, m), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,65-1,72 (1H, m), 2,06-2,15 (1H, m), 4,10 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,61 (2H, d, J = 4,6 Hz), 6,54 (1H,s), 6,68 (1H,s).

D) 3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobenzaldehído

Se agregó un complejo de trióxido de azufre-piridina (2,89 g) a una mezcla de (3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodofenil)metanol (2,89 g), trietilamina (2,75 g) y DMSO (50 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregaron un complejo de trióxido de azufre-pridina (1,44 g) y trietilamina (1,38 g) a la mezcla de reacción, se agitó el resultado durante 2 horas a temperatura ambiente, se le agregó agua y luego se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,76 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,69-0,76 (2H, m), 1,05-1,14 (2H, m), 1,52 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,10-2,23 (1H, m), 4,18 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,01 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,09 (1H, d, J -1,7 Hz), 9,91 (1H, s).

E) 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de que una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (3,03 g) y ácido fórmico (10 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobenzaldehído (2,76 g) y THF (50 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (3,36g) a la mezcla y el resultado se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,91 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,60-0,68 (2H, m), 0,96-1,04 (2H, m), 1,20 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,41-1,53 (5H, m), 2,05-2,14 (3H, m), 2,91-3,01 (2H, m), 3,23 (2H, s), 3,29 (2H, d, J = **8,8** Hz), 3,33-3,41 (2H, m), 3,48 (2H, d, J = 8,7 Hz), 3,56 (2H, s), 4,09 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,45 (1H, s), 6,58 (1H, s).

F) 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (96 mg) a una mezcla de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-iodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (380 mg), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (207 mg), fluoruro de cesio (298 mg) y DME (10 mL) y el resultado se agitó durante 17 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) y se llevó a cabo el fraccionamiento del mismo mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que

contiene TFA al 0,1 %)). Se concentró la fracción obtenida, se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa al residuo y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (214 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,54-0,69 (2H, m), 0,70-0,77 (2H, m), 1,17-1,29 (9H, m), 1,39-1,61 (3H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,91-3,03 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,33-3,44 (4H, m), 3,52-3,61 (2H, m), 3,65 (2H, s), 3,96 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,46 (1H, s), 6,71 (1H, s), 6,83-6,96 (2H, m), 7,17-7,26 (1H, m).

G) Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,5 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi)-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (214 mg) en etanol (6 mL), el resultado se agitó durante 15 horas a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido obtenido se recolecto mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (106 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,53-0,60 (2H, m), 0,66-0,75 (2H, m), 1,07-1,17 (**6**H, m), 1,30-1,50 (3H, m), 1,91 (2H, d, J = 13,7 Hz), 2,83-2,94 (2H, m), 3,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 3,25-3,36 (4H, m), 3,44 (2H, d, J = 8,3 Hz), 3,55 (2H, s), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,45 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,07-7,16 (1H, m), 7,22-7,35 (2H, m).

Ejemplo 119

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-3',4',5'-trifluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregaron ácido (3,4,5-trifluorofenil)borónico (28,1 mg), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (5,66 mg) y una solución de carbonato de potasio acuoso 1,6 M (0,1 mL) a una solución de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (46,5 mg) en DMF (0,9 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos a 130 ºC con radiación de microondas. Luego de una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa (1 mL) y acetato de etilo (3 mL) se agregaron a la mezcla de reacción, el resultado se agitó, se llevó a cabo la extracción de la capa orgánica y el solvente se evaporó mediante un aparato de pulverización de agua. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de HPLC (columna: YMC Triart C18, fase móvil: acetonitrilo/solución de bicarbonato de amonio acuoso 10 mM), y el solvente se evaporó mediante un aparto de pulverización de aire. Se agregaron etanol (0,5 mL), THF (0,5 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (0,5 mL) al residuo obtenido, el resultado se agitó durante la noche a 60 ºC y el solvente se evaporó mediante un aparato de pulverización de aire. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de HPLC (columna: YMC Triart C18, fase móvil: acetonitrilo/solución de bicarbonato de amonio acuoso 10 mM), y el solvente se evaporó mediante un aparto de pulverización de aire, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (15,2 mg).

Ejemplo 120

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',3',4',5'-tetrafluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (4-metoxifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 119.

Ejemplo 121

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',6'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2,6-difluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 122

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',4',5'-trifluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-

4-carboxilato de etilo y ácido (2,4,5-trifluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la del Ejemplo 119.

Ejemplo 123

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido fenilborónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 124

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[34]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (4-metilfenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 125

Ácido 1-(2-((3'-cloro-2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (3-cloro-4-fluorobifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 126

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 127

Ácido 1-(2-((2'-cloro-2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2-cloro-4-fluorobifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 128

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluoro-2'-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (4-fluoro-2-metilfenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 129

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluoro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 130

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',4'-difluoro-5'-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2,4-difluoro-2-metilfenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 131

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 132

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',3',4'-trifluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2,3,4-trifluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 133

Ácido 1-(2-((4'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxi-2'-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (4-ciano-2-metilfenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 134

Ácido 1-(2-((2'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2-cianofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 135

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-2',6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2-etoxi-4-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 136

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-(metoximetil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (4-(metoximetil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 137

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2-fluoro-4-metilfenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 138

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-3'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-3-metilpiperidina-4-

carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (3-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 139

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2'-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-2-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2-metilfenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 140

Ácido 1-(2-((2'-cloro-2-ciclopropil-6-etoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2-clorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 141

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2-(trifluorometil)fenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 142

Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 143

Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 144

Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(6-(trifluorometil-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 145

Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(6-metilpiridin-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 146

Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(piridin-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido piridin-3-il borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 147

Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(5-fluoropiridin-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 148

Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(2-fluoropiridin-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 149

Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(5-metilpiridin-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (5-metilpiridin-3-il)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 150

Ácido 1-(2-(4-(5-cloro-2-tienil)-3-ciclopropil-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (5-cloro-2-tienil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 151

Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(5-metil-2-tienil)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (5-metil-2-tienil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 152

Ácido 1-(2-(3,4-dicyclopropil-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodoben**c**il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-**7**-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido ciclopropilborónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 119.

Ejemplo 153

Ácido 1-(2-((4'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregaron ácido (4-ciano-2-fluorofenil)borónico (26,4 mg), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (5,66 mg) y una solución de carbonato de potasio acuoso 1,6 M a una solución de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2**,**6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (46,5 mg) en DME (0,9 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos a 130 ºC con radiación de microondas. Luego de que se agregaron una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa (1 mL) y

acetato de etilo (3 mL) a la mezcla de reacción, el resultado se agitó, se llevó a cabo la extracción en la capa orgánica y el solvente se evaporó mediante el uso de un aparato de pulverización de aire. El residuo se purificó mediante el uso de HPLC (columna: YMC Triart C18, fase móvil: acetonitrilo/solución de bicarbonato de amonio acuoso 10 mM), y el solvente se evaporó mediante un aparto de pulverización de aire. Se agregaron etanol (0,5 mL), THF (0,5 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M (0,5 mL) al residuo obtenido, el resultado se agitó durante 1 hora a 40 ºC y el solvente se evaporó mediante un aparato de pulverización de aire. El residuo se purificó mediante el uso de HPLC (columna: YMC Triart C18, fase móvil: acetonitrilo/solución de bicarbonato de amonio acuoso 10 mM), y el solvente se evaporó mediante un aparto de pulverización de aire, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (5,29 mg).

Ejemplo 154

Ácido 1-(2-((4'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxi-3'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (4-ciano-3-fluorobifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 153.

Ejemplo 155

Ácido 1-(2-((3'-cloro-4'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (3-cloro-4-cianofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 153.

Ejemplo 156

Ácido 1-(2-((3'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (3-cianofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 153.

Ejemplo 157

Ácido 1-(2-((3'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (3-ciano-4-fluorobifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 153.

Ejemplo 158

Ácido 1-(2-((5'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-2-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (5-ciano-2-fluorobifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 153.

Ejemplo 159

Ácido 1-(2-((4'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (4-cianofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 153.

Ejemplo 160

Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-4-(5,6-difluoropiridin-3-il)-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-

4-carboxilato de etilo y ácido (5,6-difluoropiridin-3-il)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 153.

Ejemplo 161

Ácido 1-(2-(3-ciclipropil-4-(2,6-difluoropiridin-3-il)-5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-yodobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y ácido (2,6-difluoropiridin-3-il)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 153.

Ejemplo 162

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-etoxi-5-yodo-4-(metoximetoxi)benzaldehído

Se agregó cloro(metoxi)metano (3,89 g) a una mezcla de 3-etoxi-4-hidroxi-5-yodobenzaldehído (9,41 g), carbonato de potasio (8,90 g) y DMF (120 mL) y el resultado se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (9,20 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,67 (3H, s), 4,13 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,33 (2H, s), 7,39 (1H, d, J= 1,7 Hz), 7,86 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,81 (1H, s).

B) 3-ciclopropil-5-etoxi-4-hidroxibenzaldehído

Se agregaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,75 g) y diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,66 g) a una solución de 3-etoxi-5-yodo-4-(metoximetoxi)benzaldehído (9,20 g), ácido ciclopropil borónico (3,53 g), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (41 mL) y tolueno (150 m), el resultado se agitó durante 15 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El resultado obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo un producto purificado, se agregó ácido clorhídrico 6 M a una solución del producto purificado obtenido en metanol (100 mL), el resultado se agitó durante 3 horas a 70 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida y se llevó a cabo la extracción mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (5,21 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,71-0,79 (2H, m), 0,97-1,05 (2H, m), 1,48 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,12-2,24 (1H, m), 4,20 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,38 (1H, s), 7,02 (lH, d, J = 1,7 Hz), 7,23 (1H, d, J = 1,7 Hz), 9,76 (1H, s).

C) Trifluorometanosulfonato de 2-ciclopropil-6-etoxi-4-formilfenilo

Se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (11,5 g) a una solución de 3-ciclopropil-5-etoxi-4-hidroxibenzaldehído (5,59 g) en piridina (100 mL), el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregaron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M al residuo obtenido y se llevó a cabo la extracción de los mismos mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (4,24 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,79-0,87 (2H, m), 1,10-1,19 (2H, m), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,07-2,21 (1H, m), 4,20 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,05 (1H, d, J= 1,7 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,90 (1H, s).

D) 2-ciclopropil-6-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (350 mg) a una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2-ciclopropil-6-etoxi-4-formilfenilo (810 mg), ácido (3,4-difluorofenil)borónico (756 mg), fluoruro de cesio (1,09 g) y DME (15 mL) y el resultado se agitó durante 15 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida

se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (257 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,67-0,74 (2H, m), 0,78-0,86 (2H, m), 1,16 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,52-1,64 (1H, m), 4,05 (2H, q, J = 6,9 Hz), 7,08-7,16 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,33-7,42 (2H, m), 7,45-7,56 (1H, m), 9,96 (1H, s).

E) 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (257 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclopropil-6-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (244 mg) y THF (10 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (285 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (332 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,58-0,67 (2H, m), 0,71-0,80 (2H, m), 1,17-1,31 (9H, m), 1,39-1,63 (3H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,90-3,02 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,31-3,44 (4H, m), 3,50-3,56 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,41 (1H, s), 6,69 (1H, s), 6,97-7,04 (1H, m), 7,07-7,23 (2H, m).

F)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi)-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (320 mg) en etanol (8 mL), el resultado se agitó durante 15 horas a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (233 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,57-0,65 (2H, m), 0,70-0,80 (2H, m), 1,10-1,19 (6H, m), 1,32-1,43 (2H, m), 1,45-1,57 (1H, m), 1,91 (2H, d, J = 13,8 Hz), 2,83-2,97 (2H, m), 3,20-3,57 (**8**H, m), 3,61-3,87 (2H, m), 3,96 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,55 (1H, brs), 6,90 (1H, brs), 7,02-7,10 (1H, m), 7.23-7.34 (1H, m), 7.40-7.51 (1H, m).

Ejemplo 163

Ácido 1-(2-((2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-etoxi-4'-fluoro-6-(prop-1-en-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

Se agitaron 2-etoxi-4'-fluoro-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)bifenil-4-carboxilato de etilo (2,50 g), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,41 g), (2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina de diciclohexilo (329 mg), tris(dibencilidenoacetono)dipaladio(0) (367 mg) y una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (11,5 mL) a tolueno (40 mL) en una atmósfera de argón, el resultado se agitó durante 3 horas a 100 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,10 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23-1,29 (6H, m), 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,93 (1H, s), 5,03 (1H, s), 7,04 (2H, t, J - 8,8 Hz), 7,23-7,29 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1,3 Hz).

B) 2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregaron 2-etoxi-4'-fluoro-6-(prop-1-en-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo (500 mg), trimetil(trifluorometil)silano (0,79 mL) y yoduro de sodio (228 mg) a THF (10 mL) y se agitó el resultado durante la noche a 70 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se secó en

sulfato de magnesio anhidro. El solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (540 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 379,1.

C) 2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó (2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo (540 mg) a una suspensión de hidruro de litio aluminio (108 mg) en THF (50 mL) bajo un enfriamiento de hielo y el resultado se agitó durante 20 minutos. Se agregó decahidrato de sulfato de sodio a la mezcla de reacción, el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego la materia insoluble se separó mediante filtración. Luego el filtrado obtenido se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en THF (50 mL), se agregó dióxido de manganeso (1,24 g) a la solución y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtiene el compuesto del título (395 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09-1,18 (1H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,28 (3H, s), 1,35-1,44 (1H, m), 3,97-4,09 (2H, m), 7,13 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,20-7,30 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,47 (1H,s), 9,99 (1H,s).

D) 1-(2-((2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (445 mg) a ácido fórmico (3 mL), el resultado se agitó durante 1 hora a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (390 mg) y THF (10 mL), se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (371 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (610 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,98-1,07 (IH, m), 1,17 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,21 (3H, s), 1,23-1,29 (7H, m), 1,41-1,50 (2H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,7 Hz), 2,92-3,02 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,32-3,43 (4H, m), 3,55 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,66 (2H, d, J = 3,3 Hz), 3,88-3,99 (2H, m), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,80 (IH, s), 6,86 (IH, s), 7,04-7,12 (2H, m), 7,18-7,31 (2H, m).

E) Ácido 1-(2-((2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (3,5 mL) a una solución de 1-(2-((2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (600 mg) en etanol (7 mL), y el resultado se agitó durante 2 horas a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, se agitó durante 30 minutos y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Se llevó a cabo la recristalización (metanol) del sólido obtenido, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (353 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,10 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,14 (3H, s), 1,17 (3H, s), 1,23-1,49 (4H, m), 1,91 (2H, d, J = 13,8 Hz), 2,89 (2H, t, J = 10,2 Hz), 3,09-3,23 (2H, m), 3,24-3,40 (4H, m), 3,43-3,51 (2H, m), 3,61 (2H, brs), 3,93 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,84-6,94 (2H, m), 7,16-7,32 (4H,m).

Ejemplo 164

Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(piperidin-1-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-ciclopropil-5-(metoximetoxi)-4-(piperidin-1-il)benzoato de etilo

Se agregó hidruro de sodio (273 mg) a una solución de amino-3-ciclopropil-5-(metoximetoxi)benzoate de etilo (603 mg) en DMSO (8 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó 1,5-dibromopentano (0,929 mL) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de

etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (487 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,63-0,73 (2H, m), 0,91-1,01 (2H, m), 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,58-1,69 (**6**H, m), 2,40-2,52 (1H, m), 3,05-3,20 (4H, m), 3,52 (3H, s), 4,33 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,21 (2H, s), 7,17 (1H, d, J= 1,9 Hz), 7,50 (1H, d, J = 1,9 Hz).

B) 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-(piperidin-1-il)benzoato de etilo

Se agregó ácido clorhídrico 6 M (2,88 mL) a una solución de 3-ciclopropil-5-(metoximetoxi)4-(piperidin-1-il)benzoato de etilo (577 mg) en etanol (10 mL) a temperatura ambiente, luego el resultado se agitó durante 3 horas a 70 ºC. El solvente de la mezcla se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Luego de que el residuo obtenido se neutralizó con una solución de sodio saturada acuosa, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (292 mg).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,77-0,85 (2H, m), 0,96-1,05 (2H, m), 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,58-1,97 (6H, m), 1,99-2,13 (1H, m), 2,95 (2H, brs), 3,37 (2H, brs), 4,32 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,07 (1H, s).

C) 3-ciclopropil-5-etoxi-4-(piperidin-1-il)benzoato de etilo

Se agregaron carbonato de potasio (209 mg) y yodoetano (0,105 mL) a una solución de 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-(piperidin-1-il)benzoato de etilo (292 mg) en DMF (6 mL), el resultado se agitó durante la noche a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se llevó a cabo la extracción mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (251 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,63-0,70 (2H, m), 0,89-0,99 (2H, m), 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,58-1,69 (6H, m), 2,43-2,54 (1H, m), 3,13 (4H, brs), 4,05 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,33 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,10 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,9 Hz).

D) (3-ciclopropil-5-etoxi-4-(piperidin-1-il)fenil)metanol

Se agregó hidruro de aluminio litio (60,0 mg) a una solución de ciclopropil-5-etoxi-4-(piperidin-1-il)benzoato de etilo (251 mg) en THF (8 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Se agregó decahidrato de sulfato de sodio a la mezcla de reacción a 0 ºC y el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se filtró mediante celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (221 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,56-0,63 (2H, m), 0,85-0,95 (2H, m), 1,41-1,47 (4H, m), 1,50 (1H, t, J = 6,0 Hz), 1,56-1,69 (5H, m), 2,54-2,65 (1H, m), 3,08 (4H, bis), 4,02 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,56 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,33 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,69 (1H, d, J = 1,9 Hz).

E) 3-ciclopropil-5-etoxi-4-(piperidin-1-il)benzaldehído

Se agregó un complejo de trióxido de azufre-piridina (251 mg) a una mezcla de (3-ciclopropil-5-etoxi-4-(piperidin-1-il)fenil)metanol (217 mg), trietilamina (0,329 mg) y DMSO (5 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (76,0 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,64-0,72 (2H, m), 0,94-1,05 (2H, m), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,58-1,69 (6H, m), 2,37-2,51 (1H, m), 3,11-3,22 (4H, m), 4,07 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,92 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,17 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,80 (1H, s).

F) 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(piperidin-1-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (158 mg) y ácido fórmico (2 mL) durante 1 hora a 60 ºC. El solvente de la mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida, se le agregó tolueno al residuo y adicionalmente se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 3-ciclopropil-5-etoxi-4-(piperidin-1-il)benzaldehído (75,7 mg) y THF (3 mL), la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se le agregó

triacetoxiborohidruro de sodio (88.0 mg) a temperatura ambiente y luego el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 10 minutos. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (121 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,53-0,61 (2H, m), 0,86-0,91 (2H, m), 1,20 (3H, s), 1,25 (4H, t, J = 7,2 Hz), 1,38-1,50 (5H, m), 1,58 (8H, brs), 2,05-2,16 (2H, m), 2,51-2,63 (1H, m), 2,88-3,02 (3H, m), 3,23 (2H, s), 3,25-3,30 (2H, m), 3,32-3,43 (2H, m), 3,45-3,50 (2H, m), 3,52 (2H, s), 3,99 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,16 (2H q, J = 7,2 Hz), 6,22 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,57 (1H, d, J= 1,7 Hz).

G)

Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(piperidin-1-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agitó una mezcla de 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(piperidin-1-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (112 mg), una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M (0,624 mL), metanol (2 mL) y THF (2 mL) durante 5 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó mediante agua y se llevó a cabo la extracción mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (64,0 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,52-0,63 (2H, m), 0,87-0,97 (2H, m), 1,27 (3H, s), 1,37-1,51 (5H, m), 1,63 (4H, *brs),* 2,09-2,24 (5H, m), 2,47-2,65 (IH, m), 2,86-3,20 (5H, m), 3,26 (2H, s), 3,37-3,47 (2H, m), 3,48-3,55 (2H, m), 3,66-3,74 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,92-4,03 (2H, m), 6,27 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,64 (IH, d, J = 2,1 Hz).

Ejemplo 165

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-2'-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilico

A) 3-ciclopropil-4-hidroxibenzaldehído

Mediante el uso de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído y ácido ciclopropilborónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa D del Ejemplo 23.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 163,1.

B) Trifluorometanosulfonato de 2-ciclopropil-4-formilfenilo

Mediante el uso de 3-ciclopropil-4-hidroxibenzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa H del Ejemplo 16.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,81-0,89 (2H, m), 1,12-1,20 (2H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 7,42 (1H, d**,** J = 8,5 Hz), 7,55 (1H, d**,** J = 2,1 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,5,2,1 Hz), 9,98 (1H, s).

C) 2'-(benciloxi)-2-ciclopropil-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de trifluorometanosulfonato de 2-ciclopropil-4-formilfenilo y ácido (2-(benciloxi)-4-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa D del Ejemplo 16.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 347,1.

D) 2-ciclopropil-4'-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2'-(benciloxi)-2-ciclopropil-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 102.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,79 (2H, d, J = 4,7 Hz), 0,89-1,03 (2H, m), 1,70-1,82 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 7,11-7,19 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,46 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 7,7,1,7 Hz), 10,01 (1H, s).

E) 2-cilopropil-2'-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante 2-ciclopropil-4'-fluoro-2'-hidroxibifenil-4-carbaldehído y yodoetano, se obtuvo el compuesto del título de

forma similar a la Etapa B del Ejemplo 16.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 285,1.

F)

1-(2-((2-ciclopropil-2'-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-2'-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): [M+H]+ 550,3.

G)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-2'-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilico

Mediante el uso 1-(2-((2-ciclopropil-2'-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilata de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 166

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-**6**-((1-fluorociclopropil)metoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-ciclopropil-4-yodo-5-(metoximetoxi)benzoato de etilo

Se agregó cloro(metoxi)metano (1,25 g) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzoato de etilo (3,42 g), carbonato de potasio (2,85 g) y DMF (60 mL), y el resultado se agitó durante 60 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de l misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,69 g).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) **8** 0,69-0,75 (2H, m), 1,03-1,10 (2H, m), 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,07-2,17 (1H, m), 3,53 (3H, s), 4,36 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,30 (2H, s), 7,27 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 1,5 Hz).

B) 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(metoximetoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregó (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (1,43 g) a una mezcla de 3-ciclopropil-4-yodo-5-(metoximetoxi)benzoato de etilo (3,68 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (2,05 g), fluoruro de cesio (4,46 g) y DME (80 mL) y el resultado se agitó durante 16 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,37 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.67-0,74 (2H, m), 0,76-0,83 (2H, m), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,56-1,63 (1H, m), 3,29 (3H, s), 4,38 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,08 (2H, s), 7,09-7,16 (2H, m), 7,25-7,32 (3H, m), 7,62 (1H, s)

C) (2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(metoximetoxi)bifenil-4-il)metanol

Se agregó de 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(metoxinietoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo (3,37 g) en THF (10 mL) a una suspensión de hidruro de aluminio litio (780 mg) en THF (70 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se agregaron, de forma secuencial, agua (1 mL), hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 mL) y agua (3 mL) a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,83 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,62-0,67 (2H, m), 0,72-0,79 (2H, m), 1,55-1,62 (1H, m), 1,69 (1H, t, J = 5,9 Hz), 3,30 (3H, s), 4,66 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,03 (2H, s), 6,61 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,07-7,13 (2H, m), 7,24-7,29 (2H, m).

D) 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(metoximetoxi)bifenil-4-carbaldehído

Se agregó un complejo de trióxido de azufre-piridina (2,96 g) a una mezcla de (2-ciclopropil-4'-fluoro-6-

(metoximetoxi)bifenil-4-il)metanol (2,81 g), trietilamina (2,83 g) y DMSO (80 mL), y el resultado se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se agregaron un complejo de trióxido de azufre-pridina (1,48 g) y trietilamina (1,41 g) a la mezcla de reacción, se agitó el resultado durante 1 hora a temperatura ambiente, se le agregó agua y luego se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,65 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,69-0,75 (2H, m), 0,80-0,87 (2H, m), 1,57-1,67 (IH, m), 3,32 (3H, s), 5,10 (2H, s), 7,11-7,18 (3H, m), 7,25-7,31 (2H, m), 7,48 (IH, d, J = 1,4 Hz), 9,95 (IH, s).

E) 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó ácido clorhídrico 6 M (30 mL) a una solución de 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(metoximetoxi)bifenil-4-carbaldehído (2,65 g) en metanol (70 mL), el resultado se agitó durante 2 horas a 70 ºC y luego el solvento se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio acuoso 8 M a temperatura ambiente a y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,14 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,68-0,75 (2H, m), 0,79-0,86 (2H, m), 1,50-1,59 (1H, m), 4,92 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,22-7,31 (3H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 9,93 (1H, s).

F)

2-ciclopropil-4'-fluoro-6-((1-fluorociclopropil)metoxi)bifenil-4-carbaldehído

Se agregó cloruro de metanosulfonilo (552 mg) a una mezcla de (1-fluorociclopropil)metanol (289 mg), trietilamina (650 mg) y THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se le agregó a una mezcla de 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carbaldehído (400 mg), carbonato de potasio (431 mg) y DMF (10 mL), el resultado se agitó durante 72 horas a 70 ºC. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (391 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,52-0,62 (2H, m), 0,69-0,78 (2H, m), 0,81-0,91 (2H, m), 0,93-1,08 (2H, m), 1,62-1,74 (1H, m), 4,22 (2H, d, J = 18,1 Hz), 7,07-7,17 (3H, m), 7,26-7,32 (3H, m), 9,94 (1H, s).

G) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-((1-fluorociclopropil)metoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[34]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de que una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (406 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-((1-fluorociclopropil)metoxi)bifenil-4-carbaldehído (384 mg) y THF (10 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (451 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (488 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,46-0,56 (2H, m), 0,59-0,66 (2H, m), 0,71-0,80 (2H, m), 0,88-1,02 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,39-1,52 (2H, m), 1,55-1,67 (1H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,90-3,03 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,30-3,44 (4H, m), 3,53 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,62 (2H, s), 4,06-4,21 (4H, m), 6,45 (IH, s), 6,75 (1H, s), 7,04-7,12 (2H, m), 7,23-7,29 (2H,m).

H)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-((1-fluorociclopropil)metoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-((1-fluorociclopropil)metoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (480 mg) en etanol (8 mL), el resultado se agitó durante 4 horas a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido obtenido se recolecto mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (hexano/acetato d1e etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (300 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 8 0,55-0,77 (6H, m), 0,87-0,99 (2H, m), 1,14 (3H, s), 1,31-1,43 (2H, m), 1,45-1,57 (IH, m), 1,91 (2H, d, J = 13,7 Hz), 2,81-2,95 (2H, m), 3,15 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,26-3,36 (4H, m), 3,44 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,54 (2H, s), 4,124,25 (2H, m), 6,47 (1H, s), 6,83 (IH, s), 7,18-7,32 (4H, m).

Ejemplo 167

Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-(pentafluoroetil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-(benciloxi)-3-etoxi-5-(pentafluoroetil)benzoato de metilo

Se agitó una mezcla de 4-(benciloxi)-3-etoxi-5-yodobenzoato de metilo (980 mg), trimetil(pentafluoroetil)silano (914 mg), fluoruro de cloruro (249 mg), yoduro de cobre(I) (996 mg) y DMF (5 mL) 6 horas a 80 ºC con radiación de microondas. Luego de que una solución de cloruro de amonio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se pasó a través de una columna corta (acetato de etilo) de un gel de sílice, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (961 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,93 (3H, s), 4,19 (2H, q, J = 6,9 Hz), 5,15 (2H, s), 7,31-7,42 (3H, m), 7,48 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,79 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 1,5 Hz).

B) 3-etoxi-5-(pentafluoroetil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo

Se agregó 20% de hidróxido de paladio (50 % de contenido de agua, 800 mg) a una solución mezclada de 4-(benciloxi)-3-etoxi-5-(pentafluoroetil)benzoato de metilo (1,00 g) en metanol (20 mL) y THF (4 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 50 ºC en una atmósfera de hidrógeno. Luego de que se filtró el catalizador, se concentró el filtrado obtenido bajo presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en piridina (10 mL), se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (698 mg) a la solución a 0 ºC y se agitó el resultado durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (300 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,51-1,55 (3H, m), 3,97 (3H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,91 (2H,s).

C) 2-etoxi-4'-fluoro-6-(pentafluoroetil)bifenil-4-carboxilato de metilo

Se agitó una mezcla de metil-3-etoxi-5-(pentafluoroetil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato (300 mg), ácido (4-fluorofenil)borónico (113 mg), carbonato de cesio (329 mg), un aducto de diclorometano de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (27,0 mg), THF (5 mL) y agua (1 mL) durante 30 minutos a 130 ºC bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó una solución de cloruro de amonio y luego se llevó la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (264 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,97 (3H, s), 4,01 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,02-7,15 (4H, m), 7,75 (1H, s), 7,93 (1H, s).

D) 2-etoxi-4'-fluoro-6-(pentafluoroetil)bifenil-4-carbaldehído

Se agregó hidruro de aluminio litio (25 mg) a una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-(pentafluoroetil)bifenil-4-carboxilato de metilo (264 mg) y THF (15 mL) en enfriamiento de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Luego de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, se le agregaron agua (1 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuosa 1 M (1 mL), el resultado se agitó durante 30 minutos y luego se le agregó agua (3 mL) adicionalmente. Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se filtró y el solvente del filtrado se retiró mediante destilación bajo

presión reducida. Se agregó trietilamino (0,28 mL) y complejo de trióxido de azufe-piridina (214 mg) a una solución del residuo obtenido en DMSO (5 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Luego de una solución de cloruro de amonio saturada acuosa se agregara a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción del mismo mediante el uso del acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (244 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 (3H, t, J = 6,9 Hz), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,02-7,16 (4H, m), 7,60 (1H, s), 7,73 (1H, s), 10,04 (1H, s).

E) Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-(pentafluoroetil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (385 mg) a ácido fórmico (5 mL), el resultado se agitó durante 30 minutos a 60 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en 2-etoxi-4'-fluoro-6-(pentafluoroetil)bifenil-4-carbaldehído (244 mg) y THF (10 mL), se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (214 mg) hasta la solución y el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiento en un atmósfera de nitrógeno. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo) y se purificó una vez más mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante el cual se obtuvo el producto purificado. Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 8 M (0,07 mL) a una solución del producto purificado obtenido en etanol (10 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 60 ºC. Luego la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M, el resultado se concentró hasta la mitad de la cantidad del mismo bajo presión reducida y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración Se llevó a cabo el fraccionamiento del sólido obtenido mediante HPLC ((C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene TFA al 0,1 %) y se concentró la fracción obtenida. Se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa al residuo obtenido y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (62,0 mg).

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,06 (3H, t, J ='6,8 Hz), 1,14 (3H, s), 1,37 (2H, t, J = 9,7 Hz), 1,91 (2H, d, J = 13,2 Hz), 2,89 (2H, t, J = 10,4 Hz), 3,20 (2H, brs), 3,25-3,33 (4H, m), 3,47 (2H, brs), 3,71 (2H, brs), 3,98 (2H, q, J = **6,8** Hz), 7,08-7,33 (**6**H, m), 12,42 (lH, brs).

Ejemplo 168

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2,2-difluoropropoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-ciclopropil-4-yodo-5-(2-oxopropoxi)benzoato de etilo

Se agregó 1-bromoacetona(499 mg) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzoato de etilo (606 mg), carbonato de potasio (504 mg) y DMF (10 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 60 ºC. Luego de agregar el agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (651 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,71-0,76 (2H, m), 1,05-1,13 (2H, m), 1,39 (3H, t J = 7,2 Hz), 2,10-2,19 (1H, m), 2,46 (3H, s), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,60 (2H, s), 7,15 (1H, d, J =1,3 Hz), 7,28 (1H,d, J= 1,1 Hz).

B) 3-ciclopropil-5-(2,2-difluoropropoxi)-4-yodobenzoato de etilo

Se agregó trifluoro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (647 mg) a una solución de 3-ciclopropil-4-yodo-5-(2-oxopropoxi)benzoato de etilo (325 mg) en tolueno (10 mL) y el resultado se agitó durante 3 horas a 80 ºC. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (311 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,69-0,76 (2H, m), 1,04-1,11 (2H, m), 1,40 (3H, t**,** J = 7,2 Hz), 1,91 (3H, t, J = 18,9 Hz),

2,08-2,18 (1H, m), 4,21 (2H, t, J = 11,0 Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,24 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 1,4 Hz).

C) 2-ciclopropil-6-(2,2-difluoropropoxi)4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregó (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (193 mg) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-(2,2-difluoropropoxi)-4-yodobenzoato de etilo (541 mg), ácido (4-fluorofenil)borónico (277 mg), fluoruro de cesio (601 mg) y DME (10 mL) y el resultado se agitó durante 15 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (475 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,68-0,76 (2H, m), 0,78-0,85 (2H, m), 1,37-1,48 (6H, m), 1,58-1,70 (IK m), 4,05 (2H, t, J = 11,2 Hz), 4,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,08-7,16 (2H, m), 7,23-7,31 (3H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,4 Hz).

D) (2-ciclopropil-6-(2,2-difluoropropoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metanol

Se agregó de 2-ciclopropil-6-(2,2-difluoropropoxi)-4'-fluorobifenil-4-carboxilate de etilo (468 mg) en THF (3 mL) a una suspensión de hidruro de aluminio litio (98,0 mg) en THF (7 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se agregaron, de forma secuencial, agua (0,2 mL), hidróxido de sodio acuoso 1 M (0,2 mL) y agua (0,6 mL) a la mezcla de reacción a 0 ºC, el resultado se filtró mediante celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (401 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,62-0,70 (2H, m), 0,75-0,83 (2H, m), 1,38 (3H, t, J = 18,9 Hz), 1,58-1,72 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 11,2 Hz), 4,68 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,58 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,06-7,14 (2H, m), 7,22-7,30 (2H, m).

E) 2-ciclopropil-6-(2,2-difluoropropoxi)-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó un complejo de trióxido de azufre-piridina (366 mg) a una mezcla de (2-ciclopropil-6-(2,2-difluoropropoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metanol (387 mg), trietilamina (349 mg) y DMSO (10 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó un complejo de trióxido de azufre-piridina (366 mg) y trietilamina (349 mg) a la mezcla de reacción, el resultado se agitó durante 2 horas a 60 ºC. Se le agregaron adicionalmente complejo de trióxido de azufre-piridina (366 mg) y trietilamina (349 mg) y el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC. Se agregaron un complejo de trióxido de azufre-piridina (366 mg) y trietilamina (349 mg) a la mezcla de reacción, el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC, se le agregó agua y luego se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (240 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,70-0,77 (2H, m), 0,83-0,92 (2H, m), 1,41 (3H, t, J = 18,8 Hz), 1,62-1,74 (1H, m), 4,07 (2H, t, J = 11,1 Hz), 7,09-7,18 (3H, m), 7,22-7,31 (3H, m), 9,95 (1H, s).

F) 2-(2-((2-ciclopropil-6-(2,2-difluoropropoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (241 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclopropil-6-(2,2-difluorociclopropoxi)-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (232 mg) y THF (10 mL), se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (268 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (281 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,59-0,67 (2H,m), 0,72-0,81 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,30-1,52 (5H, m), 1,55-1,66 (1H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,4 Hz), 2,91-3,03 (2H, m), 3,27 (2H, s), 3,31-3,44 (4H, m), 3,53 (2H,d,J = 9,0 Hz), 3,63 (2H, s), 3,97 (2H, t, J = 11,3 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,47 (1H, s), 6,68 (1H, s), 7,05-7,13 (2H, m), 7,22-7,29 (2H,m).

G)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2,2-difluoropropoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-

metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,5 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2,2-difluoropropoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (272 mg) en etanol (8 mL), el resultado se agitó durante 4 horas a 60 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido obtenido se recolectó mediante filtración. Luego de que el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (192 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,) δ 0,56-0,65 (2H, m), 0,69-0,79 (2H, m), 1,14 (3H, s), 1,30-1,57 (6H, m), 1,91 (2H, d, J = 13,2 Hz), 2,82-2,94 (2H, m), 3,14 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,25-3,35 (4H, m), 3,44 (2H, d, J = 8,0 Hz), 3,55 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 12,1 Hz), 6,50 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,19-7,30 (4H, m).

Ejemplo 169

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-ciclopropil-4-yodo-5-propoxibenzaldehído

Se agregó 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzaldehído (330 mg), 1-yodopropano (389 mg) y carbonato de sodio (317 mg) a DMF (3,0 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos a 80 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (300 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,69-0,76 (2H, m), 1,02-1,10 (5H, m), 1,73-1,85 (2H, m),2,09-2,19 (1H, m), 4,08 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,11 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,20 (1H, d, J = 1,5 Hz), 9,94 (1H,s).

B) 2-cilopropil-2',4'-difluoro-6-propoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregaron ciclopropil-4-yodo-5-propoxibenzaldehído (290 mg), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (277 mg), diciclohexilo(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (54,1 mg),tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (56,3 mg) y una solución de carbonato de sodio acuosa 2 M (1,3 mL) en tolueno (5,0 mL) en una atmósfera de argón, se agitó el resultado durante la noche a 100 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se llevó a cabo la extracción del mismo mediante acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (250 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317,1.

C) 1-(2-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (301 mg) a ácido fórmico (3 mL), el resultado se agitó durante 1 hora a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (251 mg) a una solución del residuo obtenido y 2-ciclopropil-2',4'-difluoro-6-propoxibifenil-4-carbaldehído (250 mg) en THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (350 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,54-0,76 (4H,m), 0,81 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,21 (3H,s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,39-1,63 (5H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,7 Hz), 2,90-3,03 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,31-3,44 (4H, m), 3,54 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,62 (2H, s), 3,84 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,12-4,21 (2H, m), 6,45 (1H, s), 6,69 (1H, s), 6,82-6,% (2H, m), 7,16-7,24 (1H, m).

D)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2,1 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (327 mg) en etanol (3,0 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, se agitó durante 30 minutos y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Se llevó a cabo la recristalización (etanol/agua) del sólido, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (192 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,51-0,69 (2H, m), 0,74 (2H, dd, J = 8,5,3,2 Hz), 0,81 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,26 (3H, s), 1,38-1,63 (5H, m), 2,12-2,21 (2H, m), 2,99 (2H, t, J = 10,9 Hz), 3,27 (2H, s), 3,42 (2H, d, J = 12,7 Hz), 3,54 (2H, d, J = 9,9 Hz), 3,74 (2H, d, J = 10,0 Hz), 3,79-3,87 (4H, m), 6,47 (1H, s), 6,73 (1H, s), 6,82-6,96 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m).

Ejemplo 170

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2-((2,2-difluorociclopropil)etoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-ciclopropil-6-(2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi)-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de metanosulfonato de 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carbaldehído y 2-(2,2-difluorociclopropil)etilo, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la Etapa F del Ejemplo 166.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 361,2.

B) 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-6-(2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi)-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 166.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 626,5.

C)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar a la Etapa H del Ejemplo 166.

Ejemplo 171

Un isómero ópticamente activo de ácido 1-(2-((2'-(2,2-difluorociclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se llevó a cabo el fraccionamiento de un racemato (350 mg) de ácido 1-(2-((2-(2,2-difluorociclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico mediante el uso SFC (columna: CHIRALPAK ADH (LA145) 46 mmID x 250 mmL, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 700/700/150), mediante lo cual se obtuvo un compuesto con un tiempo de retención breve como un compuesto del título (126 mg). El tiempo de retención (ADH) fue 3,61 minutos.

Ejemplo 172

Un isómero ópticamente activo de ácido 1-(2-((2'-(2,2-difluorociclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se llevó a cabo el fraccionamiento de un racemato (350 mg) de ácido 1-(2-((2-(2,2-difluorociclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico mediante el uso SFC (columna: CHIRALPAK ADH (LA145) 46 mmID x 250 mmL, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 700/700/150), mediante lo cual se obtuvo un compuesto con un tiempo de retención larga como un compuesto del título (136 mg). El tiempo de retención (ADH) fue 4,96 minutos.

Ejemplo 173

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3-(metilsulfonil)propoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A)

2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3-(metilsulfonil)propoxi)bifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carbaldehído y 4-metailbencenosulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en el Ejemplo F del Ejemplo 166.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 377,1.

B) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3-(metilsulfonil)propoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3-metilsulfonil)propoxi)bifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa G del Ejemplo 166.

MS (ESI+): [M+H]+ 642,5.

C)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3-(metilsulfonil)propoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3-metilsulfonil)propoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar a la Etapa H del Ejemplo 166.

Ejemplo 174

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

A)

1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)-4-etilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (417 mg) a ácido fórmico (3 mL), el resultado se agitó durante 1 hora a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (335 mg) a una solución del residuo obtenido y ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (300 mg) en THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (200 mg).

MS (ESI+): [M+H]+ 564,2.

B)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 M (1,4 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo (200 mg) en metanol (3 mL), y el resultado se agitó durante 2 días a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, se agitó durante 30 minutos y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Se llevó a cabo la recristalización (metanol) del sólido obtenido, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (65,0 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,54-0,61 (2H,m), 0,67-0,82 (5H, m), 1,11 (3H,t,J = 6,9 Hz), -1,35 (2H, d, J = 9,8 Hz), 1,43-1,55 (3H, m), 1,93 (2H, d, J = 13,1 Hz), 2,81 (2H, t, J = 11,0 Hz), 3,14 (2H, brs), 3,26-3,39 (4H, m), 3,40-3,59 (4H, m), 3,92 (2H, q, J = 6,8 Hz), 6,42 (1H, s), 6,77 (1H, s), 7,15-7,29 (4H, m).

Ejemplo 175

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2-etoxietoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-ciclopropil-6-(2-etoxietoxi)-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carbaldehído y 1-bromo-2-etoxietano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa F del Ejemplo 166.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 329,2.

B) 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2-etoxietoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-6-(2-etoxietoxi)-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 166.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 594,5.

C)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2-etoxietoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2-(2-etoxietoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar a la Etapa H del Ejemplo 166.

Ejemplo 176

Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(1-metoxiciclobutil)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) ((3,5-dietoxi-4-yodobencil)oxi)dimetilsilano de terc-butilo

Se agregó terc-butildimetilclorosilano (2,06 g), (3,5-dietoxi-4-yodofenil)metanol (3,67 g), imidazol (1,16 g) y DMF (10 mL), y se agitó el resultado durante 1 hora a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (4,56 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,11 (**6**H, s), 0,95 (9H, s), 1,48 (**6**H, t, J = 7,0 Hz), 4,10 (4H, q, J = 6,9 Hz), 4,70 (2H, s), 6,47 (2H, s).

B) 1-(4-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-2,6-dietoxifenil)ciclobutanol

Se agregó n-butil litio (solución de hexano 1,6 M, 9,80 mL) a una mezcla de terc-butil((3,5-dietoxi-4-yodobencil)oxi)dimetilsilano (4,56 g) y THF (30 mL) a -78 ºC y el resultado se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura. Se agregó ciclobutanona (1,17 mL) a la mezcla de reacción a -78 ºC, se entibió el resultado hasta temperatura ambiente y se agitó durante 50 minutos. Luego de que se agregaron secuencialmente una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa y ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio y se luego concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,94 g).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 0,10 (6H, s), 0,95 (9H, s), 1,41 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,68-1,85 (1H, m), 2,15-2,39 (1H, m), 2,39-2,50 (2H, m), 2,61 (1H, s), 2,65-2,83 (2H, m), 4,02 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,68 (2H, s), 6,49 (2H, s).

C) terc-butil((3,5-dietoxi-4-(1-metoxiciclobutil)bencil)oxi)dimetilsilano

Se agregó hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 %, 0,245 g) a una mezcla de 1-(4-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-2,6-dietoxifenil)ciclobutanol (1,94 g) y DMF (25 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos a 0 ºC. Se agregó yodometano (0,478 mL) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,63 g).

^{1}HNMR (300MHz,$CDCl_3$) δ 0,11 (6H,s), 0,96(9H, s), 1,40(6H,t,J = 7,0Hz), 1,68-1,86 (IH, m), 2,08-2,29 (IH, m), 2,34-

2,67 (4H, m), 3,15 (3H, s), 4,01 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,69 (2H, s), 6,49 (2H, s).

D) (3,5-dietoxi-4-(1-metoxiciclobutil)fenil)metanol

Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución de THF 1,0 M, 6,20 mL) a una mezcla de terc-butil((3,5-dietoxi-4-(1-metoxiciclobutil)bencil)oxi)dimetilsilano (1,63 g) y THF (25 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 30 minutos. Se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de secarse en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,05 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,67-1,85 (2H, m), 2,06-2,29 (1H, m), 2,39-2,69 (4H, m), 3,14 (3H, s), 4,02 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,63 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,52 (2H,s).

C) 3,5-dietoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benzaldehído

Mediante el uso de (3,5-dietoxi-4-(1-metoxiciclobutil)fenil)metanol, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 16.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,68-1,87 (1H, m), 2,08-2,28 (1H, m), 2,43-2,67 (4H, m), 3,15 (3H, s), 4,09 (4H, q, J = 7,0 Hz), 7,01 (2H, s), 9,89 (1H, s).

F) 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(1-metoxiciclobutil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 3,5-dietoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benzaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 544,5.

G) Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(1-metoxiciclobutil)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(1-metoxiciclobutil)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 177

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-propoxibifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carbaldehído y 1-yodopropano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa H del Ejemplo 113.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,52-0,62 (2H, m), 0,73-0,85 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,68-1,85 (3H, m), 4,11 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,02 (1H, s), 7,27-7,38 (3H, m), 7,50-7,59 (2H,m), 10,37 (1H,s).

B)

1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidina-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílato de terc-butilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-propoxibifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 564,3.

C)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 178

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4] oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

A) 1-(2-((2,6-dietoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-piperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de que una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-etilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (352 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con dietoxi-3',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (327 mg) y THF (10 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (377 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (445 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,82 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,22-1,30 (9H, m), 1,36-1,48 (2H, m), 1,56 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,14 (2H, d, J = 13,0 Hz), 2,85-2,97 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,33 3,38 (2H, m), 3,39-3,49 (2H, m), 3,52-3,58 (2H, m), 3,64 (2H, s), 3,97 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,53 (2H, s), 7,04-7,24 (3H, m).

B) Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2,5 mL) a una solución de 1-(2-((2,6-dietoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílato de etilo (428 mg) en metanol (8 mL), el resultado se agitó durante 15 horas a 70 ºC. Se le agregó una solución de hidróxido de sodio 2 M (2 mL) y el resultado se agitó 8 horas a 80 ºC. Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1 mL) a la mezcla de reacción, el resultado se agitó durante 15 horas a 80 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (340 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) **δ** 0,78 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,18 (6H,t, J = 6,9Hz), 1,29-1,41 (2H, m), 1,50 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,88-2,00 (2H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 3,27-3,50 (**8**H, m), 3,70 (2H, brs), 3,98 (4H, q, J = 6,9 Hz), 6,72 (2H, brs), 7,06-7,14 (1H, m), 7,23-7,33 (1H, m), 7,33-7,44 (1H,m).

Ejemplo 179

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(2-metoxietoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(2-metoxietoxi)bifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso 2-ciclopropil-4'-fluoro)-5-hidroxibifenil-4-carbaldehído y 1-bromo-2-metoxietano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa H del Ejemplo 113.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 315,2.

E) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(2-metoxietoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(2-metoxietoxi)bifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 580,3.

C) Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(2-metoxietoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(2-metoxietoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 180

Ácido 1-(2-((2,5-diciclopropil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) Trifluorometanosulfonato de 6-ciclopropil-4'-fluoro-4-formilbifenil-3-ilo

Se agitó una solución de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carbaldehída (600 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,82 mL), bis(trifluorometanosulfonimida) de N-fenilo (1,00 g) y 4-dimetilaminopiridina (28,6 mg) en THF (15 mL) durante 5 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó ácido clorhídrico 1 M y luego se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (647 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,80-1,02 (4H, m), 1,83-1,95 (1H, m), 7,31-7,41 (3H, m), 7,52-7,61 (2H, m), 7,74 (1H, s), 10,07 (1H, s).

B) 2,5-diciclopropil-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de trifluorometanosulfonato de 6-ciclopropil-4'-fluoro-4-formilbifenil-3-ilo y ácido ciclopropilborónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa D del Ejemplo 23.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,64-0,72 (2H, m), 0,75-0,90 (4H, m), 0,96-1,05 (2H, m), 1,72-1,85 (1H, m), 2,69-2,80 (1H, m), 6,91 (1H, s), 7,25-7,35 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,46-7,54 (2H, m), 10,47 (1H, s).

C) 1-(2-((2,5-diciclopropil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2,5-diciclopropil-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 546,2.

D) Ácido 1-(2-((2,5-diciclopropil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2,5-diciclopropil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 181

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carbaldehído, 2-yodopropano y carbonato de cesio en lugar de carbonato de potasio, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa H del Ejemplo 113.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,53-0,61 (2H, m), 0,75-0,83 (2H, m), 1,32 (**6**H, d, J = 5,9 Hz), 1,73 (1H, tt, J = 8,4, 5,3 Hz), 4,774,88 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,27-7,37 (3H, m), 7,49-7,58 (2H, m), 10,34 (1H, s).

B) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 564,2.

C) Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 182

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

A) 2,6-dietoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

Una mezcla de 4-bromo-3,5-dietoxibenzaldehído (4,0 g), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (5,80 g), fosfato de tripotasio (12,5 g) y dioxano (50 mL) de desgasificó durante 45 minutos. Se le agregaron (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (1,20 g) y bromuro de tetrabutilammonio (945 mg) y el resultado se calentó hasta reflujo durante 14 horas en una atmósfera de argón. Luego de que se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se le agregó acetato de etilo y el resultado se filtró mediante el uso de celite. El filtrado obtenido se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,30 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,17 (6H, t, J = 6,96 Hz), 4,02-4,13 (4H, m), 7,10 (1H, td, J = 8,1,2,4 Hz), 7,22-7,28 (3H, m), 7,33 (1H, q, J = 8,3 Hz), 9,98 (1H, s).

B) 1-(2-((2,6-dietoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-etilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxila to de terc-butilo (351 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2,6-dietoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (327 mg) y THF (10 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (377 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (442 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,82 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,20-1,29 (9H, m), 1,36-1,48 (2H, m), 1,56 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,14 (2H, d, J = 13,1 Hz), 2,85-2,97 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,32-3,38 (2H, m), 3,39-3,49 (2H, m), 3,53-3,59 (2H, m), 3,65 (2H, s), 3,93-4,03 (4H, m), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,53 (2H, s), 6,79-6,91 (2H, m), 7,19-7,27 (1H, m).

C) Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 M (2,5 mL) a una solución de 1-(2-((2,6-dietoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílato de etilo (423 mg) en metanol (8 mL) y el resultado se agitó durante 7 horas a 70 ºC. Se le agregó una solución de hidróxido de sodio 2 M (2,5 mL) y el resultado se agitó 15 horas a 70 ºC. Se le agregó adicionalmente una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 M (2,5 mL), el resultado se agitó durante 15 horas a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido obtenido se recolectó mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (338 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,16 (6H, t, J = 6,9 Hz), 1,29-1,41 (2H, m), 1,50 (2H, q, J = 7,4 Hz), 1,95 (2H, d, J = 13,4 Hz), 2,76-2,93 (2H, m), 3,20-3,53 (10H, m), 3,94-4,06 (4H, m), 6,79 (2H, brs), 7,02-7,12 (IH, m), 7,15-7,32 (2H, m).

Ejemplo 183

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(((1R)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2.6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-ciclopropil-5-(((1R)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4-yodobenzaldehído

Se agregó 4-metilbencenosulfonato de ((1R)-2,2-difluorociclopropil)metilo (460 mg) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzaldehído (301 mg), carbonato de potasio (289 mg) y DMF (10 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 60 ºC. Luego de agregar el agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual

se obtuvo el compuesto del título (392 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,69-0,77 (2H, m), 1,07-1,16 (2H, m), 1,34-1,47 (1H, m), 1,58-1,72 (1H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 4,10-4,28 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,09 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,91 (1H, s).

B) 2-ciclopropil-6-(((1R)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (148 mg) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-(((1R)-2,2-difluorociclopropil)metoxi) 4-yodobenaldehído (383 mg), ácido (4-fluorofenil)borónico (212 mg), fluoruro de cesio (461 mg) y DME (10 mL) y el resultado se agitó durante 20 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (170 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,68-0,76 (2H, m), 0,82-0,89 (2H, m), 1,02-1,16 (1H, m), 1,36-1,50 (1H, m), 1,61-1,72 (1H, m), 1,79-1,96 (1H, m), 4,00-4,06 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,10-7,18 (2H, m), 7,24-7,31 (3H, m), 9,94 (1H, s).

C) 1-(2-((2-ciclopropil-6-(((1R)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (170 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclopropil-6-(((1R)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (170 mg) y THF (10 mL), se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (189 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (205 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,59-0,66 (2H, m), 0,71-0,80 (2H, m), 0,97-1,10 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,33-1,51 (3H, m), 1,54-1,65 (1H, m), 1,80-1,91 (1H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,91-3,03 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,30-3,43 (4H, m), 3,50-3,56 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,84-4,01 (2H, m), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,45 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,05-7,13 (2H, m), 7,22-7,29 (2H, m).

D) Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(((1R)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2.6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,5 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-6-(((1R)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (205 mg) en etanol (8 mL), el resultado se agitó durante 5 horas a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido obtenido se recolecto mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (110 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,55-0,63 (2H, m), 0,68-0,77 (2H, m), 1,14 (3H, s), 1,21-1,43 (3H, m), 1,45-1,64 (2H, m), 1,85-2,05 (3H, m), 2,82-2,95 (2H, m), 3,18 (2H, bis), 3,25-3,38 (4H, m), 3,45 (2H, brs), 3,57 (2H, bis), 3,84-3,95 (1H, m), 3,984,08 (1H, m), 6,48 (1H, s), 6,82 (1H, s), 7,17-7,30 (4H, m).

Ejemplo 184

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carbaldehído y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa H del Ejemplo 113.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,57-0,66 (2H, m), 0,79-0,88 (2H, m), 1,73-1,85 (1H, m), 4,98 (2H, q, J = 8,9 Hz), 7,21 (1H, s), 7,30-7,40 (3H, m), 7,53-7,62 (2H, m), 10,31 (1H, s).

B) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-

metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): [M+H]+ 604,3.

C) Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico Mediante el uso de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 185

Ácido 1-(2-(5-ciclipropil-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-metoxi-4-vinilbenzoal de metilo

Se agregó un aducto de diclorometano de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (1,50 g) a una mezcla de 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (4,50 g), viniltrifluoroborato de potasio (4,92 g), trietilamina (5,12 mL) y etanol (30 mL) y el resultado se agitó durante la noche a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo, la capa orgánicas se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,53 g).

^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,88 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,38 (IH, d, J = 10,9 Hz), 5,84 (IH, d, J = 17,6 Hz), 6,71 (IH, dd, J = 17,6,10,9 Hz), 6,98 (IH, s), 7,03 (IH, dd, J = 8,0,1,4 Hz), 7,78 (IH, d, J = 8,0 Hz).

B) 2-metoxi-4-(3-oxociclobutil)benzoato de metilo

Se agregó una solución de oxicloruro de fósforo (1,76 mL) y cloruro de tricloroacetilo (6,32 mL) en DMF (5 ml) a una mezcla de 2-metoxi-4-vinilbenzoato de metilo (3,63 g), par cobre cinc (9,12 g) y DME (10 mL) a 0 ºC durante 20 minutos. Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante4 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se le agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada a la mezcla de reacción y el resultado se filtró mediante celite. El filtrado se extrajo mediante acetato de etilo, la capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó polvo de cinc (4,94 g) a una mezcla del residuo obtenido y ácido acético (30 mL), y el resultado se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite y se llevó a cabo la extracción del filtrado obtenido mediante acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,40 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,15-3,37 (2H, m), 3,44-3,61 (2H, m), 3,63-3,79 (IH, m), 3,89 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,88 (1H, s), 6,90-6,96 (1H, m), 7,81 (1H, d, J = 7,9 Hz).

C) 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-metoxibenzoato de metilo

Se agregó trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (3,78 mL) a una mezcla de 2-metoxi-4-(3-oxociclobutil)benzoato de metilo (2,40 g) y tolueno (30 mL) a temperatura ambiente bajo un flujo de nitrógeno y el resultado se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,66 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,54-2,83 (2H, m), 2,94-3,14 (2H, m), 3,32-3,48 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,81 (1H, s), 6,86 (1H, dd, J = 8,0,1,1 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,9 Hz).

D) 5-bromo-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-metoxibenzoato de metilo

Se agregó bromo (0,531 mL) a una mezcla de 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-metoxibenzoato de metilo (1,66 g) y ácido acético (15 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa y una solución de tiosulfato de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, el resultado se extrajo mediante acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido

mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,80 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,53-2,79 (2H, m), 3,00-3,21 (2H, m), 3,53-3,74 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,87 (1H, s), 7,99 (1H, s).

E) 5-ciclopropil-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-metoxobenzoato de metilo

Se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (344 mg) a una mezcla de 5-bromo-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-metoxibenzoato de metilo (1,80 g), ácido ciclopropilborónico (1,15 g), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (331 mg), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (8,06 mL) y tolueno (30 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,47 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,56-0,66 (2H, m), 0,84-0,98 (2H, m), 1,62-1,81 (1H, m), 2,56-2,83 (2H, m), 2,97-3,18 (2H, m), 3,75-3,90 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,82 (1H, s), 7,51 (1H, s).

F) 5-ciclopropil-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-metoxibenzaldehído

Se agregó una solución de 5-ciclopropil-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-metoxibenzoato de metilo (1,47 g) en THF (20 mL) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (188 mg) en THF (20 mL) en enfriamiento de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Luego de agitación durante 30 minutos a la misma temperatura, se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuosa al 15 % (0,20 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos a 0 ºC. Se agregó agua (0,60 mL) a la mezcla de reacción, se agitó el resultado durante 30 minutos, se filtró y luego se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se agregó dióxido de manganeso (4,31 g) a una solución del residuo obtenido en tolueno (10 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se filtró, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,24g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,58-0,69 (2H, m), 0,89-0,97 (2H, m), 1,62-1,79 (1H, m), 2,59-2,84 (2H, m), 2,96-3,19 (2H, m), 3,77-3,92 (1H, m), 3,95 (3H, s), 6,83 (1H, s), 7,52 (lH,s), 10,40 (1H,s).

G) 1-(2-(5-ciclopropil-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (824 mg) y ácido fórmico (10 mL) durante 1 hora a 60 ºC. El solvente de la mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida, se le agregó tolueno al residuo y adicionalmente se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con 5-ciclopropil-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-metoxibenzaldehído (500 mg) y THF (5 mL), se agitó la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (597 mg) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 10 minutos. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (748 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,47-0,66 (2H, m), 0,80-0,93 (2H, m), 1,20 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,37-1,53 (2H, m), 1,67-1,79 (1H, m), 2,05-2,18 (2H, m), 2,56-2,80 (2H, m), 2,88-3,10 (4H, m), 3,24 (2H, s), 3,31-3,43 (4H, m), 3,47-3,57 (2H, m), 3,63 (2H, s), 3,72-3,90 (4H, m), 4,10-4,22 (2H, m), 6,70 (IH, s), 6,93 (1H, s).

H) Ácido 2-(2-(5-ciclipropil-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agitó una mezcla de 1-(2-(5-ciclopropil-4-(3,3-difluorocyclobutil)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4] oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (740 mg), una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (4,18 mL), metanol (5 mL) y THF (5 mL) durante 2 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M. Se le agregó acetato de etilo, el solvente se retiró mediante destilación. Luego de que se lavó el sólido obtenido con éter, se llevó a cabo la recristalización (hexano/etanol) del sólido lavado, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (400 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,45-0,55 (2H, m), 0,79-0,92 (2H, m), 1,13 (3H, s), 1,29-1,43 (2H, m), 1,72-1,84 (IH, m), 1,90 (2H, d, J = 13,7 Hz), 2,62-3,14 (8H, m), 3,17-3,56 (8H, m), 3,61-3,84 (4H, m), 6,81 (IH, s), 6,86 (IH, s).

Ejemplo 186

Ácido 1-(2-((2'-(3,3-difluorociclobutil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-etoxi-4'-fluoro-6-vinilbifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregó un aducto de diclorometano de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (1,35 g) a una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-(((trifluorometl)sulfonil)oxi)bifenil-4-carboxilato de etilo (7,19 g), viniltrifluoroborato de potasio (3,31 g), trietilamina (4,59 mL) y etanol (10 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a 90 ºC en una atmósfera de argón. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (5,19 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19-1,28 (3H, m), 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,42 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,19 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,74 (IH, d, J = 16,5 Hz), 6,43 (IH, dd, J = 17,5,11,0 Hz), 7,04-7,14 (2H, m), 7,15-7,24 (2H, m), 7,51 (IH, d, J = 1,3 Hz), 7,94 (IH, d, J = 1,4 Hz).

B) 2-etoxi-4'-fluoro-6-(3-oxociclobutil)bifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregó una solución de oxicloruro de fósforo (1,85 mL) y cloruro de tricloroacetilo (5,53 mL) en DMF (5 ml) a una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-vinilbifenil-4-carboxilato de etilo (5,19 g), par cobre cinc (15,9 g) y DME (40 mL) a 0 ºC durante 20 minutos. Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se le agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada a la mezcla de reacción y el resultado se filtró mediante celite. Se llevó a cabo la extracción en el filtrado obtenido mediante acetato de etilo, la capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con ácido acético (30 mL), se agregó polvo de cinc (4,32 g) a la mezcla a 0 ºC y el resultado se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite y se extrajo el filtrado mediante acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,69 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18-1,27 (3H, m), 1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,99-3,25 (4H, m), 3,41-3,61 (1H, m), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,42 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,02-7,23 (4H, m), 7,53 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,73 (1H, d, J = 1,1 Hz).

C) 2-(3,3-difluorociclobutil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo

Se agregó trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (5,73 mL) a una mezcla de 2-etoxi-4'-fluoro-6-(3-oxociclobutil)bifenil-4-carboxilato de etilo (3,69 g) y tolueno (30 mL) a temperatura ambiente bajo flujo de nitrógeno y se agitó el resultado durante 3 horas a la misma temperatura. Se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción del resultado mediante acetato de etilo. Luego de que se secó la capa orgánica en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,44 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,45-2,63 (4H, m), 3,18-3,38 (1H, m), 4,02 (2H,q,J = 7,0 Hz), 4,42 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,05-7,19 (4H, m), 7,51 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,64 (1H, s).

D) 2-(3,3-difluorociclobutil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó una solución de 2-(3,3-difluorociclobutil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo (2,44 g) en THF (20 mL) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (245 mg) en THF (20 mL) en enfriamiento de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Luego de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, se le agregaron agua (0,25 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuosa al 15 % (0,25 mL), el resultado se agitó durante 5 minutos y luego se le agregó agua (0,75 mL) adicionalmente. Luego de que la mezcla de reacción se agitara durante 1 hora, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se agregó dióxido de manganeso (5,61 g) a una solución del residuo obtenido en tolueno (10 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que la mezcla de reacción se filtró, el solvente del filtrado obtenido se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,98 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18-1,26 (3H, m), 2,44-2,72 (4H, m), 3,18-3,42 (1H, m), 4,04 (2H, q, J = 6,9 Hz), 7,06-7,19 (4H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,47 (1H, s), 10,02 (1H, s),

E) 1-(2-((2-(3,3-difluorociclobutil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-

metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (628 mg) y ácido fórmico (10 mL) durante 1 hora a 60 ºC. El solvente de la mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida, se le agregó tolueno al residuo y adicionalmente se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-(3,3-difluorociclobutil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (500 mg) y THF (5 mL), la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (475 mg) a temperatura ambiente y luego el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 10 minutos. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (846 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,13-1,22 (6H, m), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,39-1,54 (2H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,37-2,61 (4H, m), 2,90-3,04 (2H, m), 3,13-3,45 (7H, m), 3,56 (2H, d, J = 8,9 Hz), 3,69 (2H, s), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,07-4,16 (2H, m), 6,78 (1H, s), 6,84 (1H,s), 7,02-7,16 (4H,m).

F) Ácido 1-(2-((2'-(3,3-difluorociclobutil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agitó una mezcla de 1-(2-((2-(3,3-difluorociclobutil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (840 mg), una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (4,2 mL), etanol (5 mL) y THF (5 mL) durante 1 hora a 70 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M. Se le agregó acetato de etilo, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se recolectó el sólido obtenido mediante filtración, se lavó con dietiléter y se cristalizó (hexano/acetato de etilo) mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (345 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07-1,19 (6H, m), 1,28-1,45 (2H, m), 1,80-2,02 (2H, m), 2,41-2,48 (2H, m), 2,80-2,96 (2H, m), 3,07-3,22 (3H, m), 3,24-3,39 (6H, m), 3,46 (2H, d, J = 8,4 Hz), 3,62 (2H, s), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,89 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,12-7,29 (4H, m).

Ejemplo 187

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(((1S)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-ciclopropil-5-(((1S)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4-yodobenzaldehído

Se agregó 4-metilbencenosulfonato de ((1S)-2,2-difluorociclopropil)metilo (465 mg) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzaldehído (304 mg), carbonato de potasio (292 mg) y DMF (10 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 70 ºC. Luego de agregar el agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción mediante el uso de acetato de etilo La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (389 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,69-0,77 (2H, m), 1,06-1,16 (2H, m), 1,34-1,47 (1H, m), 1,57-1,72 (1H, m), 2,10-2,24 (2H, m), 4,10-4,19 (1H, m), 4,20-4,29 (1H, m), 7,05 (1H, d,J = 1,5 Hz), 7,09 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,91 (1H, s).

B)

2-ciclopropil-6-(((1S)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (144 mg) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-(((1S)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4-yodobenaldehído (373 mg), ácido (4-fluorofenil)borónico (207 mg), fluoruro de cesio (450 mg) y DME (10 mL), el resultado se agitó durante 11 horas a 100 ºC y durante 6 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (261 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,68-0,76 (2H, m), 0,81-0,91 (2H, m), 1,01-1,15 (1H, m), 1,36-1,50 (1H, m), 1,61-1,72 (1H, m), 1,79-1,96 (1H, m), 4,00-4,06 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,10-7,18 (2H, m), 7,24-7,30 (3H, m), 9,94 (1H, s).

C) 2-(2-((2-ciclopropil-6-(((1S)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-

6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (254 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclopropil-6-(((1S)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (254 mg) y THF (10 mL), se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (282 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (304 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,59-0,66 (2H, m), 0,72-0,80 (2H, m), 0,97-1,10 (IH, m), 1,19-1,29 (**6**H, m), 1,32-1,51 (3H, m), 1,54-1,65 (IH, m), 1,78-1,92 (IH, m), 2,11 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,91-3,03 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,30-3,44 (4H, m), 3,50-3,56 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,84-4,02 (2H, m), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,45 (1H, d, J = 0,8 Hz), 6,70 (IH, d, J = 1,0 Hz), 7,05-7,13 (2H, m), 7,22-7,29 (2H, m).

D) Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(((1S)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,5 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-6-(((1S)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (295 mg) en etanol (8 mL), el resultado se agitó durante 5 horas a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en una solución mezclada acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (180 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0,55-0,62 (2H, m), 0,68-0,77 (2H, m), 1,14 (3H, s), 1,21-1,43 (3H,m), 1,45-1,64 (2H, m), 1,85-2,05 (3H,m), 2,82-2,94 (2H,m), 3,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 3,25-3,37 (4H, m), 3,43 (2H, d, J = 8,4 Hz), 3,54 (2H, s), 3,84-3,93 (IH, m), 3,98-4,08 (IH, m), 6,46 (IH, s), 6,80 (IH, s), 7,17-7,30 (4H, m).

Ejemplo 188

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-2'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-ciclopropil-4-yodo-5-propoxibenzaldehído

Se agregó trifluorometanosulfonato de 1-yodopropano (810 mg) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzaldehído (915 mg), carbonato de potasio (878 mg) y DMF (20 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 70 ºC. Luego de agregar el agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción mediante el uso de acetato de etilo La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1.02 g).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 0,68-0,77 (2H, m), 1,03-1,17 (5H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 2,11-2,23 (1H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,01 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,09 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,91 (lH,s).

B) 2-ciclopropil-2'-fluoro-6-propoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (227 mg) a una mezcla de 3-ciclopropil-4-yodo-5-propoxibenzaldehído (511 mg), ácido (2-fluorofenil)borónico (325 mg), fluoruro de cesio (706 mg) y DME (15 mL) y el resultado se agitó durante 15 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (425 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,65-0,92 (7H, m), 1,57-1,72 (3H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,07 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,11-7,29 (4H, m), 7,32-7,41 (1H, m), 9,95 (1H, s).

C) 1-(2-((2-ciclopropil-2'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 6-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (228 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclopropil-2'-fluoro-6-propoxibifenil-4-carbaldehído (196 mg) y THF (10 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (253 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se llevó a cabo el fraccionamiento del producto purificado obtenido mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene TFA al 0,1 %). Se concentró la fracción obtenida bajo presión reducida, se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa al residuo obtenida y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (216 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,54-0,75 (4H, m), 0,80 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,19-1,29 (**6**H, m), 1,38-1,64 (5H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,7 Hz), 2,90-3,04 (2H, m), 3,27 (2H, s), 3,33-3,44 (4H, m), 3,55-3,72 (4H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,45 (1H, s), 6,71 (1H, s), 7,07-7,20 (2H, m), 7,22-7,36 (2H, m).

D) Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-2'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,5 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-2'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (213 mg) en etanol (8 mL), el resultado se agitó durante 15 horas a 60 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido obtenido se recolecto mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (151 mg).

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,53-0,61 (2H, m), 0,66-0,78 (5H, m), 1,14 (3H, s), 1,54 (5H, m), 1,91 (2H, d, J = 13,9 Hz), 2,81-2,94 (2H, m), 3,15 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,25-3,37 (4H, m), 3,45 (2H, d, J = 8,0 Hz), 3,55 (2H, s), 3,83 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,43 (1H, s), 6,77 (1H, s), 7,18-7,29 (3H, m), 7,33-7,44 (1H, m).

Ejemplo 189

Ácido 1-(2-(5-ciclipropil-4-(4,4-difluoropiridin-1-il)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

Se agitó una mezcla de 4-fluoro-2-metoxibenzoato de metilo (2,17 g), carbonato de potasio (3,25 g), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (3,71 g) y DMF (30 mL) durante la noche a 120 ºC. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,24 g).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,87-2,21 (4H, m), 3,43-3,56 (4H, m), 3,84 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,40 (IH, d, J = 2,3 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,81 (lH, d, J = 8,8 Hz).

B) 5-bromo-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-metoxobenzoato de metilo

Se agregó N-bromosuccinimida (812 mg) a una mezcla de 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-metoxibenzoato (1,24 g) y acetonitrilo (15 mL), y el resultado se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa y una solución de tiosulfato de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, el resultado se extrajo mediante acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,36 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,09-2,32 (4H, m), 3,13-3,27 (4H, m), 3,86 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,59 (1H, s), 8,05 (1H,s).

C) 5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

Se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (239 mg) a una mezcla de 5-bromo-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-

metoxibenzoato de metilo (1,36 g), ácido ciclopropilborónico (962 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (230 mg), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (5,60 mL) y tolueno (30 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,32 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,68-0,77 (2H, m), 0,91-1,02 (2H, m), 1,94-2,07 (1H, m), 2,09-2,27 (4H, m), 3,14-3,28 (4H, m), 3,85 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,56 (1H, s), 7,35 (1H, s).

D) 5-Ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-metoxibenzaldehído

Se agregó una solución de 5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (1,32 g) en THF (20 mL) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (154 mg) en THF (20 mL) en enfriamiento de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Luego de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, se le agregaron agua (0,20 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuosa al 15 % (0,20 mL), el resultado se agitó durante 5 minutos y luego se le agregó agua (0,60 mL) adicionalmente. Luego de que la mezcla de reacción se agitara durante 30 minutos, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se agregó dióxido de manganeso (3,53 g) a una solución del residuo obtenido en tolueno (10 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que se filtró la mezcla de reacción, el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (610 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,72-0,80 (2H, m), 0,92-1,03 (2H, m), 1,89-2,03 (1H, m), 2,08-2,30 (4H, m), 3,23-3,34 (4H, m), 3,90 (3H, s), 6,51 (1H, s), 7,34 (1H, s), 10,30 (1H, s).

E) 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (570 mg) y ácido fórmico (10 mL) durante 1 hora a 60 ºC. El solvente de la mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida, se le agregó tolueno al residuo obtenido y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con 5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-metoxibenzaldehído (485 mg) y THF (5 mL), se agitó la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (475 mg) a esta a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 10 minutos. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (706 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,60-0,70 (2H, m), 0,88-0,97 (2H, m), 1,20 (3H, s), 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,35-1,51 (2H, m), 1,94-2,27 (7H, m), 2,86-3,02 (2H, m), 3,13 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,27 (2H, s), 3,37 (2H, dt, J = 13,4,4,1 Hz), 3,45-3,60 (2H, m), 3,67-3,91 (7H, m), 4,16 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,54 (IH, s), 6,69 (IH, s).

F) Ácido 1-(2-(5-ciclipropil-4-(4,4-difluoropiridin-1-il)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agitó una mezcla de 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4] oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (700 mg), una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (3,75 mL), etanol (5 mL) y THF (5 mL) durante 1 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con ácido clorhídrico **6** M. Se le agregó acetato de etilo, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida y el sólido obtenido se lavó con dietiléter. Adicionalmente, se llevó a cabo la recristalización (hexano/etanol) del sólido lavado, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (275 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0,52-0,62 (2H, m), 0,86-0,96 (2H, m), 1,13 (3H, s), 1,28-1,42 (2H, m), 1,90 (2H, d, J = 13,7 Hz), 2,02-2,22 (5H, m), 2,79-2,96 (2H, m), 3,01-3,14 (6H, m), 3,20-3,51 (8H, m), 3,74 (3H, s), 6,61 (IH, s), 6,63 (IH, s).

Ejemplo 190

Ácido 1-(2-((5-ciano-2-ciclopropil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 522,3.

B) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo y terc-butóxido de potasio en lugar de hidruro de sodio, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa H del Ejemplo 16.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,68-0,78 (2H, m), 0,84-0,95 (2H, m), 1,13-1,22 (6H, m), 1,34-1,49 (2H, m), 1,81 (1H, s), 1,93 (2H, d, J= 13,4 Hz), 2,78-2,92 (2H, m), 3,18 (2H, d, J = 8,3 Hz), 3,23-3,30 (4H, m), 3,42 (2H, d, J = 8,3 Hz), 3,65 (2H, s), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,11 (2H, d, J = 4,6 Hz), 7,27-7,36 (2H, m), 7,45-7,53 (2H, m).

C) 1-(2-((5-ciano-2-ciclopropil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agitó una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (700 mg), cianuro de cinc (377 mg) y tetrakistrifenilfosfina paladio(0) (124 mg) en DMF (10 mL) durante 5 horas a 90 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (490 mg).

MS (ESI+): [M+H]+ 531,2.

D) Ácido 1-(2-((5-ciano-2-ciclopropil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((5-ciano-2-ciclopropil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 191

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregaron (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (159 mg) a una mezcla de 3-ciclopropil-5-(ciclopropilmetoxi)-4-yodobenzaldehído (373 mg), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (344 mg), fluoruro de cesio (497 mg) y DME (10 mL), y el resultado se agitó durante 15 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite y luego se llevó a cabo una extracción del filtrado obtenido mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (300 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,15-0,23 (2H, m), 0,43-0,52 (2H, m), 0,62-0,79 (2H, m), 0,81-0,90 (2H, m), 1,01-1,15 (1H, m), 1,59-1,70 (1H, m), 3,78-3,93 (2H, m), 6,88-7,01 (2H, m), 7,07 (1H, d, J= 1,1 Hz), 7,19-7,29 (2H, m), 9,94 (1H, s).

B) 1-(2-((2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de que una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (313 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (296 mg) y THF (10 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (347 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (385 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,11-0,18 (2H, m), 0,39-0,47 (2H, m), 0,53-0,69 (2H, m), 0,70-0,77 (2H, m), 0,98-1,09 (1H, m), 1,19-1,29 (**6**H, m), 1,39-1,62 (3H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,90-3,03 (2H, m), 3,25 (2H, s), 3,31-3,43 (4H, m), 3,53 (2H, d, J = 8,9 Hz), 3,62 (2H, s), 3,69-3,83 (2H, m), 4,16 (2H, q,J = 7,1 Hz), 6,46 (1H, s), 6,69 (1H, s), 6,83-6,96 (2H, m), 7,18-7,25 (1H,m).

C) Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidino-4-carboxilato de etilo (371 mg) en etanol (8 mL), el resultado se agitó durante 15 horas a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (hexano/acetato d1e etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (203 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,10-0,18 (2H, m), 0,35-0,42 (2H, m), 0,52-0,61 (2H, m), 0,67-0,76 (2H, m), 0,93-1,05 (1H, m), 1,14 (3H, s), 1,30-1,52 (3H, m), 1,90 (2H, d, J = 13,8 Hz), 2,82-2,94 (2H, m), 3,14 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,26-3,37 (4H, m), 3,44 (2H, d, J = 8,3 Hz), 3,54 (2H, s), 3,69-3,84 (2H, m), 6,46 (1H, s), 6,77 (1H, s), 7,07-7,17 (1H, m), 7,23-7,35 (2H, m), 12,44 (1H, brs).

Ejemplo 192

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

A) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)-4-etilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (420 mg) ácido fórmico (3 mL), el resultado se agitó durante 30 minutos a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído (287 mg) y THF (10 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (338 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 3 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (570 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,48-0,56 (2H, m), 0,70-0,80 (5H, m), 1,15-1,22 (3H, m), 1,31-1,44 (2H, m), 1,51 (2H, q, J = 7,5 Hz), 1,68-1,79 (IH, m), 1,91-2,01 (2H, m), 2,71-2,84 (2H, m), 3,13 (2H, d, J = 8,3 Hz), 3,26-3,30 (2H, m), 3,33-3,45 (4H, m), 3,53 (2H, s), 3,76 (3H, s), 4,12 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,74 (IH, s), 6,83 (IH, s), 7,26 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,44-7,52 (2H,m).

B) Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (3,6 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo (570 mg) en etanol (5,0 mL), y el resultado se agitó durante 2 horas a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, se agitó durante 30 minutos y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Se recolectó el sólido precipitado mediante filtración. Se llevó a cabo la recristalización (metanol hidratado) del sólido obtenido, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (335 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,48-0,56 (2H, m), 0,71-0,82 (5H, m), 1,26-1,40 (2H, m), 1,49 (2H, q, J = 7,2 Hz), 1,68-1,80 (IH, m), 1,93 (2H, d, J = 13,7 Hz), 2,81 (2H, t, J = 11,0 Hz), 3,13 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,22-3,39 (4H, m), 3,43 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,54 (2H, s), 3,76 (3H, s), 6,74 (IH, s), 6,84 (IH, s), 7,26 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,48 (2H, dd, J = 8,6,5,6 Hz).

Ejemplo 193

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-2'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

A) 1-(2-((2-ciclopropil-2'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-etilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (235 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (252 mg) a una mezcla del residuo obtenido, 2-ciclopropil-2'-fluoro-6-propoxibifenil-4-carbaldeído (195 mg) y THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se llevó a cabo el fraccionamiento del mismo mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene TFA al 0,1 %). Se concentró la fracción obtenida, se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa al residuo obtenido y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (258 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,54-0,75 (4H, m), 0,76-0,85 (6H, m), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,36-1,48 (2H, m), 1,51-1,65 (5H, m), 2,14 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,85-2,97 (2H, m), 3,27 (2H, s), 3,32-3,50 (4H, m), 3,53-3,72 (4H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,45 (1H, s), 6,71 (1H, s), 7,07-7,20 (2H, m), 7,22-7,35 (2H, m).

B) Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-2'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,5 mL) a una mezcla de 1-(2-((2-ciclopropil-2'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo (245 mg), etanol (6 mL) y metanol (2 mL), el resultado se agitó durante 5 horas a 70 ºC. Se le agregó una solución de hidróxido de sodio 2 M (1,5 mL) y el resultado se agitó 15 horas a 70 ºC. Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,5 mL) a la mezcla de reacción, y el resultado se agitó durante 20 horas a 80 ºC, se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1 mL), el resultado se agitó 5 horas a 80 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Luego de que el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (135 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,53-0,63 (2H, m), 0,68-0,89 (8H, m), 1,28-1,40 (2H, m), 1,42-1,56 (5H, m), 1,93 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,74-2,88 (2H, m), 3,17 (2H, *brs),* 3,28-3,40 (4H, m), 3,46 (2H, bis), 3,58 (2H, *brs),* 3,83 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,44 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,18-7,28 (3H, m), 7,33-7,44 (1H, m), 12,47 (1H, brs).

Ejemplo 194

Ácido trans-4-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico

A) 2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó yodometano (235 mg) a una mezcla de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carbaldehído (257 mg), carbonato de potasio (278 mg) y DMF (10 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC. Luego de agregar agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción mediante el uso de acetato de etilo La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (280 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,63-0,70 (2H, m), 0,76-0,84 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,66-1,78 (1H, m), 4,14 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,81 (1H, s), 7,10-7,18 (2H, m), 7,37-7,47 (3H,m), 10,48 (1H,s).

B) trans-4-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

Se agregó trietilamina (163 mg) a una mezcla de clorhidrato de trans-4-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (233 mg), 2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (276 mg) y THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (342 mg) a esta y el resultado se agitó durante 15 horas a la misma temperatura. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (398 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,55-0,62 (2H, m), 0,72-0,80 (2H, m), 1,34-1,58 (7H, m), 1,70 1,81 (IH, m), 1,95-2,13 (4H, m), 2,23-2,44 (2H, m), 3,21 (2H, s), 3,42-3,48 (2H, m), 3,50-3,55 (2H, m), 3,66-3,72 (5H, m), 4,01 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,67 (IH, s), 6,84 (IH, s), 7,06-7,13 (2H, m), 7,36-7,42 (2H, m).

C) Ácido trans-4-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 M (2 mL) a una solución de trans-4-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (387 mg) en etanol (8 mL), el resultado se agitó durante 5 horas a 70 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (247 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,48-0,57 (2H, m), 0,70-0,80 (2H, m), 1,21-1,45 (7H, m), 1,68-1,79 (1H, m), 1,82-1,98 (4H, m), 2,11-2,23 (1H, m), 2,25-2,37 (1H, m), 3,18-3,26 (4H, m), 3,42 (2H, d, J = 8,0 Hz), 3,56 (2H, s), 4,02 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,73 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,21-7,31 (2H, m), 7,47 (2H, dd, J = 8,5,5,7 Hz), 12,07 (1H, bre).

Ejemplo 195

Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-4'-fluoro-4-metoxibifenil-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-cilopropil-2-metoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo y ácido ciclopropilborónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa D del Ejemplo 23.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,72-0,81 (2H, m), 0,96-1,11 (2H, m), 1,80-1,98 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,62 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 6,69 (1H,d,J=1,4 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,1 Hz).

B) 5-bromo-4-ciclopropil-2-metoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 4-ciclopropil-2-metoxibenzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar que en la Etapa D del Ejemplo 185.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,63-0,81 (2H, m), 1,04-1,16 (2H, m), 2,13-2,28 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,49 (1H, s), 7,99 (1H, s).

C) 6-ciclopropil-4'-fluoro-4-metoxibifenil-3-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 5-bromo-4-ciclopropil-2-metoxibenzoato de metilo y ácido (4-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa K del Ejemplo 88.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,69-0,79 (2H, m), 0,89-0,98 (2H, m), 1,81-1,95 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,48 (1H, s), 7,10 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,31-7,42 (2H, m), 7,68 (1H, s).

D) 6-ciclopropil-4'-fluoro-4-metoxibifenil-3-carbaldehído

Mediante el uso de 6-ciclopropil-4'-fluoro-4-metoxibifenil-3-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar que en la Etapa D del Ejemplo 10.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,74-0,84 (2H, m), 0,93-1,04 (2H, m), 1,84-1,98 (1H, m), 3,93 (3H, s), 6,46 (1H, s), 7,10 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,35 (2H, dd, J = 8,7,5,4 Hz), 7,67 (1H, s), 10,41 (1H, s).

E) 1-(2-((6-ciclopropil-4'-fluoro-4-metoxibifenil-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 6-ciclopropil-4'-fluoro-4-metoxibifenil-3-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 536,5.

F) Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-4'-fluoro-4-metoxibifenil-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((6-ciclopropil-4'-fluoro-4-metoxibifenil-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 196

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(oxetano-3-iloxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(oxetano-3-iloxi)bifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carbaldehído, 3-yodooxetano y carbonato de cesio en lugar de carbonato de potasio, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa H del Ejemplo 113.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,52-0,64 (2H, m), 0,74-0,85 (2H, m), 1,68-1,82 (1H, m), 4,64 (2H, dd, J = 7,6, 4,9 Hz), 4,93 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,44-5,54 (1H, m), 6,62 (1H, s), 7,26-7,37 (3H, m), 7,47-7,57 (2H, m), 10,42 (1H, s).

B) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(oxetano-3-iloxi)bifenil-4-il)metil)'5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(oxetano-3-iloxi)bifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 578,1.

C) Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(oxetano-3-iloxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(oxetano-3-iloxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 197

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 198

Ácido 1-(2-(5-ciclipropil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-(3,3-difluoropirroldin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 4-fluoro-2-metoxibenzoato de metilo y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 189.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,43-2,60 (2H, m), 3,61 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,68-3,80 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,99 (IH, d, J = 2,2 Hz), 6,12 (IH, dd, J = 8,7,2,3 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,8 Hz).

B) 5-bromo-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo, se obtiene el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 189.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,31-2,57 (2H, m), 3,62 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,85 (3H, s), 3,88-4,00 (5H, m), 6,34 (1H, s), 8,04 (1H, s).

C) 5-ciclopropil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 5-bromo-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo y ácido ciclopropilborónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 189.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,63-0,77 (2H, m), 0,88-1,01 (2H, m), 1,80-1,95 (1H, m), 2,35-2,57 (2H, m), 3,60 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,84 (3H, s), 3,87-3,96 (5H, m), 6,27 (1H, s), 7,61 (1H, s).

D) 5-ciclopropil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metoxibenzaldehído

Mediante el uso de 5-ciclopropil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 189.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,65-0,78 (2H, m), 0,86-1,00 (2H, m), 1,76-1,95 (1H, m), 2,48 (2H, tt, J = 13,7,6,9 Hz),

3,69 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,89 (3H, s), 3,98 (2H, t, J = 13,4 Hz), 6,18 (1H, s), 7,58 (1H, s), 10,22 (1H, s).

E)

1-(2-(5-ciclopropil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 5-ciclopropil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metoxibenzaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 189.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 547,5.

F)

Ácido 1-(2-(5-ciclipropil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(5-ciclopropil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar a la Etapa F del Ejemplo 189.

Ejemplo 199

Ácido 1-(2-(5-ciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 5-bromo-2-etoxibenzaldehído

Mediante el uso de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y yodoetano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 5 1,48 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,14 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,88 (1H, d**,** J = 9,0 Hz), 7,60 (1H, dd**,** J = 8,9,2,6 Hz), 7,92 (1H, d**,** J = 2,6 Hz), 10,42 (1H, s).

B) 5-ciclopropil-2-etoxibenzaldehído

Mediante el uso de 5-bromo-2-etoxibenzaldehído y ácido ciclopropilborónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa K del Ejemplo 88.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 191,2.

C) 1-(2-(5-ciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 5-ciclopropil-2-etoxibenzaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 456,4.

D) Ácido 1-(2-(5-ciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(5-ciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 200

Ácido 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 4-fluoro-2-metoxibenzoato de metilo y 4-hidroxipiperidina, se obtiene el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 189.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,53-1,74 (3H, m), 1,91-2,08 (2H, m), 3,00-3,17 (2H, m), 3,64-3,76 (2H, m), 3,83 (3H, s) 3,86-3,99 (4H, m), 6,38 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,46 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,9 Hz).

B) 4-(4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)piperidin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 97.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,09 (6H, s), 0,80-1,02 (9H, m), 1,59-1,72 (2H, m), 1,80-1,95 (2H, m), 3,17-3,28 (2H, m), 3,48-3,63 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,914,00 (1H, m), 6,38 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,42-6,53 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,9 Hz).

C) 5-bromo-4-(4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)piperidin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 4-(4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)piperidin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 189.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,09 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,68-1,84 (2H, m), 1,86-2,01 (2H, m), 2,90-3,04 (2H, m), 3,24-3,38 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,88-3,98 (4H, m), 6,58 (1H, s), 8,04 (1H, s).

D) 4-(4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-2-metoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 5-bromo-4-(4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)piperidin-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo y ácido ciclopropilborónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 189.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,10 (6H, s), 0,65-0,76 (2H, m), 0,83-1,02 (11H, m), 1,67-1,82 (2H, m), 1,86-1,99 (2H, m), 1,99-2,10 (1H, m), 2,85-2,99 (2H, m), 3,24-3,51 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,87-3,95 (4H, m), 6,54 (1H, s), 7,34 (1H, s).

E) Acetato de 4-(4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-2-metoxibencilo

Se agregó una solución de 4-(4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-2-metoxibenzoato de metilo (2,49 g) en THF (20 mL) a una suspensión de hidruro de litio aluminio (255 mg) en THF (20 mL) en enfriamiento de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Luego de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, se le agregaron agua (0,25 mL), una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (0,25 mL) y agua (0,75 mL) de forma secuencial. Luego de que la mezcla de reacción se agitara durante 30 minutos, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se agregó anhídrido acético (5,00 mL) a una solución del residuo obtenido en piridina (20 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El solvente de la mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,05 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,10 (6H, s), 0,60-0,73 (2H, m), 0,85-1,00 (11H, m), 1,66-1,83 (2H, m), 1,86-1,99 (2H, m), 2,01-2,21 (4H, m), 2,77-2,92 (2H, m), 3,21-3,36 (2H, m), 3,76-3,91 (4H, m), 5,06 (2H, s), 6,58 (1H, s), 6,74 (1H, s).

F) Acetato de 5-ciclopropil-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metoxibencilo

Mediante el uso de acetato de 4-(4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-2-metoxibencilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 176.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,52-0,72 (2H, m), 0,86-1,02 (2H, m), 1,64-1,85 (2H, m), 1,97-2,21 (**6**H, m), 2,76-2,90 (2H, m), 3,24-3,39 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,83-3,92 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,74 (1H, s).

G) Acetato de 5-ciclopropil-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-metoxibencilo

Mediante el uso de acetato de 5-ciclopropil-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metoxibencilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 168.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,59-0,73 (2H, m), 0,87-1,03 (2H, m), 1,94-2,20 (8H, m), 3,04 (2H, m), 3,11-3,26 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,68-4,97 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,58 (1H, s), 6,75 (1H, s).

H) (5-ciclopropil-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-metoxifenil)metanol

Se agregó carbonato de potasio (499 mg) a una mezcla de acetato de 5-ciclopropil-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-metoxibencilo (580 mg) y metanol (15 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo, la capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (458 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,62-0,71 (2H, m), 0,88-1,00 (2H, m), 1,92-2,24 (5H, m), 2,89-3,04 (2H, m), 3,11-3,26 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,58 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,674,97 (1H, m), 6,59 (lH,s), 6,68 (lH,s).

I) 5-ciclopropil-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-metoxibenzaldehído

Se agregó dióxido de manganeso (1,42 g) a una solución de (5-ciclopropil-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-metoxifenil)metanol (458 mg) en tolueno (10 mL), y el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se filtró, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo

obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (124 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,65-0,83 (2H, m), 0,90-1,05 (2H, m), 1,84-2,24 (5H, m), 3,07-3,20 (2H, m), 3,22-3,42 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,69-5,02 (1H, m), 6,51 (1H, s), 7,33 (1H,s), 10,29 (1H,s).

J) 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 5-ciclopropil-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-metoxibenzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 543,5.

K) Ácido 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 201

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(morfolin-4-il)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-(benciloxi)-2-(morfolin-5-il)benzoato de metilo

Se agregaron 2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (4,90), bencilbromuro (5,91 g) y carbonato de sodio (5,97 g) a DMF (30 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a 50 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo un sólido. Se agregaron morfolina (9,37 g) y carbonato de potasio (14,9 g) a una solución del sólido obtenido en DMF (21 mL) y el resultado se agitó durante 3 horas a 140 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 328,1.

B) 4-(benciloxi)-5-bromo-2-(morfolin-4-il)benzoato de metilo

Mediante el uso de 4-(benciloxi)-2-(morfolin-4-il)benzoato de metilo, se obtiene el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 189.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 2,95-3,02 (4H, m), 3,68-3,73 (4H, m), 3,77 (3H, s), 5,31 (2H, s), 6,78 (1H, s), 7,30-7,55 (5H, m), 7,88 (1H, s).

C) 5-ciclopropil-4-hidroxi-2-(morfolin-4-il)benzoato de metilo

4-(benciloxi)-5-bromo-2-(morfolin-4-il)benzoato de metilo (3,70 g), ácido ciclopropilborónico (1,57 g), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (374 mg), tris(dibencilidenoacetono)dipaladio(0) (417 mg) y una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (13,7 mL) a tolueno (100 mL) en una atmósfera de argón, y el resultado se agitó durante 1 hora a 100 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo un sólido. El sólido obtenido se disolvió en metanol, 20% de hidróxido de paladio (50% de contenido de agua, 1,28 g) se le agregó a la solución, y el resultado se agitó durante **2** horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración, se concentró el filtrado bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtiene el compuesto del título (1,90 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,46-0,62 (2H, m), 0,77-0,90 (2H, m), 1,87-1,99 (1H, m), 2,94 (4H, m), 3,58-3,82 (7H, m), 6,49 (1H, s), 7,21 (1H, s), 10,06 (1H, brs).

D) 5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo

Mediante el uso de 5-ciclopropil-4-hidroxi-2-(morfolin-4-il)benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 180.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 5 0,68-0,76 (2H, m), 0,96-1,04 (2H, m), 1,86-1,97 (1H, m), 2,88-2,99 (4H, m), 3,64-3,73 (4H, m), 3,81 (3H, s), 6,98 (1H, s), 7,34 (1H, s).

E) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(morfolin-4-il)bifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de ciclopropil-2-(morfolin-4-il)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo y ácido (4-fluorofenil)borónico se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 356,2.

F) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(morfolin-4-il)bifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(morfolin-4-il)bifenil-4-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,55-0,68 (2H, m), 0,77-0,88 (2H, m), 1,71-1,84 (1H, m), 2,97-3,07 (4H, m), 3,71-3,81 (4H, m), 6,99 (1H, s), 7,25-7,38 (3H, m), 7,49-7,59 (2H, m), 10,22 (1H,s).

G) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(morfolin-4-il)bifenil-4-il)metil)'-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(morfolin-4-il)bifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 591,2.

H) Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(morfolin-4-il)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(morfolin-4-il)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 202

Ácido 1-(2-((5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pyridin-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 6-(4-fluorofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo

Se agregó de forma secuencial 2-cianoacetamida (1,44 g) y 3-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona (3,00 g) a una mezcla de hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite, 1,37 g) y DMF (30 mL), el resultado se agitó durante 2 horas a 105 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Luego de que se agregó agua al residuo obtenido, se le agregó ácido acético para volverlo ácido, y el resultado se agitó durante 15 minutos a 70 ºC. Se agregó metanol a la mezcla de reacción para suspender, se recolectó el sólido precipitado mediante filtración y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,01 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 6,78 (1H, brs), 7,38 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,89 (2H, dd, J = 8,6, 5,4 Hz), 8,20 (1H, d, J = 7,6 Hz), 12,76 (1H, brs).

B) 5-bromo-6-(4-fluorofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo

Se le agregó N-bromosuccinimida (2,66 g) a una mezcla de 6-(4-fluorofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo (2,91 g), THF (30 mL) y metanol (30 mL), el resultado se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Luego de que el sólido obtenido se suspendió en agua, acetato de etilo y hexano, se lavó el sólido obtenido con hexano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,98 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,63 (2H, dd, J = 8,7, 5,4 Hz), 8,54 (1H,s).

C) 5-bromo-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)nicotinonitrilo

Se agregó yodoetano (1,43 mL) a una mezcla de 5-bromo-6-(4-fluorofenil)-2-hidroxinicotinonitrilo (3,49 g), carbonato de potasio (3,29 g) y DMF (30 mL), el resultado se agitó durante 30 minutos a 80 ºC. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con

una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3**,00** g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,51 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,16 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,77 (2H, dd, J = 8,9, 5,3 Hz), 8,10 (1H, s).

D) 5-bromo-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)nicotinato de etilo

Se agregó una solución de hidróxido de potasio acuoso 8 M (14,6 mL) a una mezcla de 5-bromo-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)nicotinonitrilo (3,75 g), THF (10 mL) y etanol (10 mL) y el resultado se agitó durante la noche a 100 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo, se secó la capa orgánica en sulfato de magnesio anhidro y luego se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en DMF (10 mL), se le agregaron carbonato de potasio (3,23 g) y yodoetano (1,40 mL) a la solución, y el resultado se agitó durante 30 minutos a 60 ºC. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,40 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33-1,50 (6H, m), 4,38 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,49 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,14 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,79 (2H, dd, J = 8,9,5,4 Hz), 8,38 (1H, s).

E) 5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)nicotinato de etilo

Se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (418 mg) a una mezcla de ácido 5-bromo-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)nicotinato de etilo (1,68 g), ácido ciclopropilborónico (2,40 g), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (401 mg), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (9,78 mL) y tolueno (25 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,06 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,60-0,68 (2H, m), 0,84-0,96 (2H, m), 1,33-1,47 (6H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 4,37 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,50 (2H, q,J = 7,0 Hz), 7,14 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,77 (2H, dd, J = 8,8, 5,5 Hz), 7,82 (1H, s).

F) 5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)nicotinaldehído

Se agregó una solución de 5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)nicotinato de etilo (2,06 g) en THF (20 mL) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (237 mg) en THF (20 mL) en enfrimiento de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Luego de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, se le agregaron agua (0,20 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuosa al 15 % (0,20 mL), el resultado se agitó durante 5 minutos y luego se le agregó agua (0,60 mL) adicionalmente. Luego de que la mezcla de reacción se agitara durante 1 hora, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tolueno (10 mL), se agregó dióxido de manganeso (5,43 g) a la solución y el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que se filtró la mezcla de reacción, se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,47 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,64-0,71 (2H, m), 0,88-0,99 (2H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,86-2,01 (1H, m), 4,54 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,15 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,75-7,83 (3H, m), 10,83 (1H,s).

G) 1-(2-((5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (809 mg) y ácido fórmico (10 mL) durante 1 hora a 60 ºC. El solvente de la mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida, se le agregó tolueno al residuo obtenido y adicionalmente se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con 5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)nicotinaldehído (550 mg) y THF (5 mL), se agitó la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (613 mg) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 10 minutos. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (866 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl**3**) **δ** 0,50-0,64 (2H, m), 0,79-0,95 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,33-1,54 (5H, m), 1,85-1,97 (1H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,87-3,06 (2H, m), 3,29 (2H, s), 3,32-3,44 (2H, m), 3,44-3,90 (**6**H, m), 4,12 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,11 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,19 (IH, s), 7,71 (2H, dd, J = 8**,**8, 5,6 Hz).

H) Ácido 1-(2-((5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agitó una mezcla de 1-(2-((5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (860 mg), una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (4,69 mL), etanol (2 mL) y THF (2 mL) durante 1 hora a 70 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M. Se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, se recolectó el sólido precipitado y se lavó con dietiléter. El sólido obtenido se recristalizó (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (512 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,56 (2H, q, J = 5,4 Hz), 0,77-0,94 (2H, m), 1,14 (3H, s), 1,23-1,47 (5H, m), 1,75-1,98 (3H, m), 2,81-2,98 (2H, m), 3,09-3,39 (6H, m), 3,41-3,65 (4H, m), 4,32 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,20-7,36 (3H, m), 7,73 (2H, dd, J = 8,4, 6,1 Hz), 12,43 (1H, brs).

Ejemplo 203

Ácido 1-(2-(5-ciclopropil-2-metoxi-4-(piperidin-1-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-metoxi-4-(piperidin-1-il)benzoato de metilo

Mediante el uso de 4-fluoro-2-metoxibenzoato de metilo y piperidina, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 189.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,55-1,76 (6H, m), 3,27-3,38 (4H, m), 3,83 (3H, s), 3,89 (3H, s), 6,36 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 8,9,2,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,8 Hz).

C) 5-bromo-2-metoxi-4-(piperidin-1-il)benzoato de metilo

Mediante el uso de 2-metoxi-4-(piperidin-1-il)benzoato de metilo, de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 189.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8 1,58-1,66 (2H, m), 1,70-1,82 (4H, m), 3,01-3,11 (4H, m), 3,85 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,55 (1H, s), 8,04 (1H, s).

C) 5-ciclopropil-2-metoxi-4-(piperidin-1-il)benzoato de metilo

Mediante el uso de 5-bromo-2-metoxi-4-(piperidin-1-il)benzoato de metilo y ácido ciclipropil borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la Etapa C del Ejemplo 189.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,64-0,78 (2H, m), 0,90-1,03 (2H, m), 1,56-1,66 (2H, m), 1,68-1,78 (4H, m), 1,94-2,11 (1H, m), 2,97-3,13 (4H, m), 3,84 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,53 (1H, s), 7,32 (1H, s).

D) 5-ciclopropil-2-metoxi-4-(piperidin-1-il)benzaldehído

Mediante el uso de 5-ciclopropil-2-metoxi-4-(piperidin-1-il)benzoato de metilo y peryodinano de Dess-Martin en lugar de dióxido de manganeso, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 189.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,69-0,79 (2H, m), 0,92-1,04 (2H, m), 1,54-1,67 (2H, m), 1,70-1,81 (4H, m), 1,92-2,04 (1H, m), 3,05-3,17 (4H, m), 3,89 (3H, s), 6,46 (1H, s), 7,30 (1H,s), 10,27 (1H,s).

E) 1-(2-(5-ciclopropil-2-metoxi-4-(piperidin-1-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 5-ciclopropil-2-metoxi-4-(piperidin-1-il)benzaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 189.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 525,5.

F) Ácido 1-(2-(5-ciclopropil-2-metoxi-4-(piperidin-1-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(5-ciclopropil-2-metoxi-4-(piperidin-1-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar a la Etapa F del Ejemplo

189.

Ejemplo 204

Ácido 1-(2-((5-ciclopropil-2-etoxibifenil-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 5-bromo-2-(metoximetoxi)benzaldehído

Mediante el uso de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído y cloro(metoxi)metano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,52 (3H, s), 5,29 (2H, s), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,61 (IH, dd, J = 8,9,2,6 Hz), 7,94 (IH, d, J = 2,5 Hz), 10,42 (1H, s).

B) 5-ciclopropil-2-hidroxibenzaldehído

Mediante el uso de 5-bromo-2-(metoximetoxi)benzaldehído y ácido ciclopropilborónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 23 y la Etapa F del Ejemplo 88.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,60-0,68 (2H, m), 0,91-1,00 (2H, m), 1,84-1,95 (IH, m), 6,87-6,93 (IH, m), 7,24-7,30 (2H, m), 9,86 (1H, s), 10,82 (IH, s).

C) 5-ciclopropil-2-hidroxi-3-yodobenzaldehído

Mediante el uso de 5-ciclopropil-2-hidroxibenzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa A del Ejemplo 87.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,62-0,70 (2H, m), 0,93-1,03 (2H, m), 1,83-1,93 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,72 (IH, s), 11,59 (1H, s).

D) 5-ciclopropil-2-etoxi-3-yodobenzaldehído

Mediante el uso de 5-ciclopropil-2-hidroxi-3-yodobenzaldehído y yodoetano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317,1.

E) 5-ciclopropil-2-etioxibifenil-3-carbaldehído

Mediante el uso de 5-ciclopropil-2-etoxi-3-yodobenzaldehído y ácido fenilborónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa K del Ejemplo 88.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 267,2.

F) 1-(2-((5-ciclopropil-2-etoxibifenil-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 5-ciclopropil-2-etoxibifenil-3-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 532,5.

G) Ácido 1-(2-((5-ciclopropil-2-etoxibifenil-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((5-ciclopropil-2-etoxibifenil-3-yl)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 205

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carbaldehído (250 mg), yodoetano (228 mg) y carbonato de potasio (270 mg) a DMF (1,0 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos a 70 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego

se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (230 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,63-0,71 (2H, m), 0,76-0,84 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,67-1,77 (1H, m), 4,14 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,81 (1H, s), 7,08-7,18 (2H, m), 7,37-7,47 (3H,m), 10,48 (1H,s).

B) 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (295 mg) a ácido fórmico (2 mL), el resultado se agitó durante 30 minutos a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-cidopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (220 mg) y THF (10 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (246 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 3 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (370 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,54-0,61 (2H, m), 0,72-0,78 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,37-1,50 (5H, m), 1,70-1,80 (1H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,92-3,01 (2H, m), 3,27 (2H, s), 3,35-3,43 (4H, m), 3,56 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,69 (2H, s), 4,00 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,67 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,05-7,13 (2H, m), 7,39 (2H, dd, J = 8,5,5,5 Hz).

C)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M (2,2 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (350 mg) en etanol (4,0 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y ácido clorhídrico 1 M, y el resultado se agitó durante 30 minutos El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (276 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,49-0,56 (2H, m), 0,75 (2H, d, J = 8,4 Hz), 1,14 (3H, s), 1,28-1,42 (5H, m), 1,69-1,78 (1H, m), 1,91 (2H, d, J = 13,7 Hz), 2,89 (2H, t, J = 10,2 Hz), 3,16 (2H, brs), 3,31 (4H, bis), 3,41-3,60 (4H, m), 4,02 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,73 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,26 (2H, W = 8,7 Hz), 7,47 (2H, dd, J = 8,3,5,8 Hz), 12,37 (1H, brs).

Ejemplo 206

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó 2-bromopropano (204 mg) a una mezcla de 2-ciclopropil-4-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carbaldehído (283 mg), carbonato de potasio (306 mg) y DMF (8 mL) y el resultado se agitó durante 3 horas a 70 ºC. Se le agregaron 2-bromopropano (204 mg) y carbonato de potasio (306 mg) y el resultado se agitó durante 2 horas a 70 ºC. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (298 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,67-0,75 (2H, m), 0,79-0,87 (2H, m), 1,18 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,59-1,69 (1H, m), 4,44-4,55 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,08-7,16 (2H, m), 7,22-7,29 (3H, m), 9,93 (1H, s).

B) 1-(2-((2-ciclopropil4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (309 mg) y ácido fórmico (8 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-carbaldehído (290 mg) y THF (10 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (343 mg) a la mezcla y el resultado se agitó

durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (394 mg).

1H NMR (300 MHz, CDCl**3**) δ 0,58-0,66 (2H, m), 0,69-0,78 (2H, m), 1,11 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,19-1,29 (**6**H, m), 1,39-1,51 (2H, m), 1,53-1,64 (1H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,91-3,02 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,31-3,44 (4H, m), 3,54 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,62 (2H, s), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,284,38 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 0,8 Hz), 6,72 (lH,d,J = 0,8 Hz), 7,03-7,11 (2H, m), 7,21-7,28 (2H, m).

C)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (373 mg) en etanol (8 mL), el resultado se agitó durante 15 horas a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (258 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,54-0,62 (2H, m), 0,66-0,75 (2H, m), 1,07 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,13 (3H, s), 1,29-1,53 (3H, m), 1,90 (2H, d, J = 13,9 Hz), 2,82-2,94 (2H, m), 3,13 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,25-3,37 (4H, m), 3,43 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,53 (2H, s), 4,34-4,45 (1H, m), 6,41 (1H, s), 6,77 (1H, s), 7,16-7,27 (4H, m).

Ejemplo 207

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) Ciclopropil-4'-fluoro-5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)bifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (3,3 mL) a una solución de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo (5,50 g) en piridina (15 mL) en un enfriamiento con hielo y el resultado se agitó durante 30 minutos a 0 ºC. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se diluyó mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (6,00 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,72-0,80 (2H, m), 0,89-0,98 (2H, m), 1,82-1,93 (1H, m), 3,90 (3H, s), 7,31-7,40 (3H, m), 7,51-7,60 (3H, m).

B) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de ciclopropil-4'-fluoro-5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)bifenil-4-carboxilato de metilo y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 23.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0,60-0,67 (2H, m), 0,80-0,88 (2H, m), 1,60-1,86 (5H, m), 3,35-3,50 (3H, m), 3,82-3,87 (3H, m), 3,88-3,97 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,25-7,35 (3H, m), 7,47-7,55 (2H,m).

C) 2-Ciclopropil-4'-fluoro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bifenil-4-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 10.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,67-0,75 (2H, m), 0,83-0,92 (2H, m), 1,61-1,89 (5H, m), 3,41-3,54 (2H, m), 3,77-3,98 (3H, m), 7,25-7,36 (3H, m), 7,48 (1H, s), 7,50-7,58 (2H, m), 10,28 (1H,s).

D) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bifenil-4-il)metil)'-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título

de la misma forma que en la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): [M+H]+ 590,3.

E)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidinae-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 208

Ácido carboxílico de trans-4-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexano

A) trans-4-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (243 mg) a una mezcla de clorhidrato de trans-4-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (166 mg), 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-carbaldehído (188 mg), trietilamina (116 mg) y THF (8 mL) y el resultado se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (284 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,59-0,66 (2H, m), 0,70-0,84 (5H, m), 1,30-1,65 (7H, m), 1,95-2,12 (4H, m), 2,23-2,43 (2H, m), 3,20 (2H, s), 3,36-3,42 (2H, m), 3,46-3,53 (2H, m), 3,63 (2H, s), 3,67 (3H, s), 3,82 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,41 (1H, d, J = 0,8 Hz), 6,69 (lH, d, J = 0,9 Hz), 7,03-7,11 (2H, m), 7,22-7,29 (2H, m).

B)

Ácido trans-4-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,5 mL) a una solución de trans-4-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (269 mg) en etanol (8 mL), el resultado se agitó durante 3 horas a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (198 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,55-0,62 (2H, m), 0,67-0,80 (5H, m), 1,23-1,39 (4H, m), 1,42-1,57 (3H, m), 1,79-1,99 (4H, m), 2,11-2,23 (1H, m), 2,24-2,36 (1H, m), 3,17-3,25 (4H, m), 3,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 3,54 (2H, s), 3,81 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,42 (1H, s), 6,76 (1H, s), 7,16-7,29 (4H,m), 12,11 (1H,brs).

Ejemplo 209

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

A) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (207 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-carbaldehído (185 mg) y THF (10 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (239 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el

compuesto del título (243 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,59-0,66 (2H, m), 0,70-0,85 (5H, m), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,51-1,64 (3H, m), 1,66-1,81 (2H, m), 1,88-1,99 (2H, m), 2,37-2,51 (1H, m), 2,82-2,95 (2H, m), 3,27 (2H, s), 3,32-3,38 (2H, m), 3,52-3,65 (6H, m), 3,82 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,15 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,41 (1H, s), 6,68 (1H, s), 7,03-7,12 (2H, m), 7,21-7,30 (2H, m).

B)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (1,5 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (241 mg) en etanol (8 mL), el resultado se agitó durante 3 horas a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (150 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,55-0,64 (2H, m), 0,68-0,80 (5H, m), 1,42-1,60 (5H, m), 1,74-1,86 (2H, m), 2,35-2,47 (IH, m), 2,76-2,90 (2H, m), 3,21-3,54 (**8**H, m), 3,65 (2H, brs), 3,82 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,46 (IH, bis), 6,80 (IH, brs), 7,17-7,29 (4H, m).

Ejemplo 210

Ácido 1-(2-((4-ciclopropil-6-etoxi-5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-(benciloxi)-2-cloro-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridina

Se agregó cloro(triisopropil)silano (9,82 g) a una mezcla de (5-(benciloxi)-6-cloropiridin-2-il)metanol (10,6 g), 1H-imidazol (3,76 g) y DMF (50 mL), y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (16,1 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,02-1,12 (18H, m), 1,24-1,34 (3H, m), 4,84 (2H, s), 5,18 (2H, s), 7,26 (IH, d, J = 8,3 Hz), 7,30-7,51 (6H, m).

B) 3-(benciloxi)-2-etoxi-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridina

Se agitó una mezcla de 3-(benciloxi)-2-cloro-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridina (15,0 g), etóxido de sodio (7,54 g) y etanol (90 mL) durante 50 minutos a 150 ºC bajo irradiación de microondas. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (11,3 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,97-1,33 (21H,m), 1,42 (3H,t,J = 7,1 Hz), 4,44 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,73 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,87-6,97 (1H, m), 7,00-7,09 (1H, m), 7,29-7,47 (5H, m).

C) 2-etoxi-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridin-3-ol

Se agitó una mezcla de 3-(benciloxi)-2-etoxi-6-(((txiisopropilsilil)oxi)metil)piridina (11,4 g), 10 % de paladio en carbono (55 % de contenido de agua, 5,00 g) y acetato de etilo (90 mL) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Luego se retiró el catalizador mediante filtración, se concentró el filtrado obtenido bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (7,78 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,01-1,34 (21H, m), 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,41 (2H, q,J = 7,1 Hz), 4,73 (2H, s), 5,30 (1H, s), 6,96-7,04 (1H, m), 7,09-7,15 (IH, m).

D) 2-etoxi-3-(metoximetoxi)-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridina

Se agregó cloro(metoxi)metano (2,72 mL) a una mezcla de 2-etoxi-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridin-3-ol (7,78 g), carbonato de potasio (6,61 g) y DMF (50 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el

solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (6,91 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,03-1,34 (21H, m), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,51 (3H, s), 4,43 (2H, q,J = 7,1 Hz), 4,74 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,02 (IH, d, J = 7,9 Hz), 7,36 (IH, d, J = 7,9 Hz).

E)

2-etoxi-4-yodo-3-(metoximetoxi)-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridina

Se agregó n-butillitio (solución de hexano 1,6 M, 15,2 mL) a una mezcla etoxi-3-(metoximetoxi)-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridina (6,91 g) y THF (50 mL) a -78 ºC y el resultado se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se agregó yoduro (6,17 g) a la mezcla de reacción a -78 ºC y el resultado se entibió hasta temperatura ambiente. Luego de que se agregaron una solución de cloruro de amonio saturada acuosa y una solución de tiosulfato de sodio saturada acuosas a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de las mismas mediante acetato de etilo. Se secó la orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (7,90 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04-1,32 (21H, m), 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,67 (3H, s), 4,35 (2H,q, J = 7,1 Hz), 4,70 (2H,s), 5,19 (2H, s), 7,47 (1H,s).

F)

4-ciclopropil-2-etoxi-3-(metoximetoxi)-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridina

Se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,02 g) a una mezcla de 2-etoxi-4-yodo-3-(metoximetoxi)-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridina (7,90 g), ácido ciclopropilborónico (4,11 g), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (982 mg), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (23,9 mL) y tolueno (25 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (6,39 g).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 0,69-0,80 (2H, m), 0,98-1,31 (23H, m), 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,23-2,42 (1H, m), 3,61 (3H, s), 4,35 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,68 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,52 (1H, s).

G) (4-ciclopropil-6-etoxi-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)metanol

Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución de THF 1,0 M, 23,4 mL) a una mezcla de 4-ciclopropil-2-etoxi-3-(metoximetoxi)-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridina (6,39 g) y THF (50 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 10 minutos. Se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (4,11 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,68-0,79 (2H, m), 0,98-1,12 (2H, m), 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,27-2,43 (1H, m), 3,22 (1H, L J = 5,2 Hz), 3,61 (3H, s), 4,42 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,16 (2H, s), 6,16 (1H, s).

H) 4-ciclopropil-6-etoxi-5-(metoximetoxi)piridina-2-carbaldehído

Se agregó dióxido de manganeso (7,05 g) a una mezcla de (4-ciclopropil-6-etoxi-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)metanol (4,11 g) y tolueno (10 mL) y el resultado se agitó durante 10 minutos a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se filtró, el filtrado obtenido se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,45 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,75-0,86 (2H, m), 1,05-1,17 (2H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,29-2,47 (1H, m), 3,60 (3H, s), 4,51 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,29 (2H, s), 7,01 (1H, s), 9,81 (1H, s).

I) 4-ciclopropil-6-etoxi-5-hidroxipyridina-2-carbaldehído

Se agitó una mezcla de 4-ciclopropil-6-etoxi-5-(metoximetoxi)piridina-2-carbaldehído (3,15 g) y ácido fórmico (5 mL) durante 30 minutos a 60 ºC. El ácido fórmico se retiró mediante destilación bajo presión reducida y el residuo obtenido se lavó con dietil éter y hexano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,38 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,73-0,91 (2H, m), 1,00-1,15 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,09-2,32 (1H, m), 4,55 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,11 (1H, brs), 7,11 (1H, s), 9,78 (1H, s).

J) 4-ciclopropil-6-etoxi-5-(4-fluorofenil)piridina-2-carbaldehído

Se agregó hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite, 352 mg) a una mezcla de 4-ciclopropil-6-etoxi-5-hidroxipiridina-2-carbaldehído (1,52 g) y THF (20 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron bis(trifluorometanosulfonimida) de N-fenilo (3,41 g) y DMF (1 mL) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó una solución salina saturada a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Se secó la capa orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). El sólido obtenido se mezcló con ácido (4-fluorofenil)borónico (3,08 g), fluoruro de cesio (3,34 g) y DME (20 mL), un aducto de diclorometano de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (1,07 g) a la mezcla y el resultado se agitó durante 15 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de que la capa orgánica obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,59 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,77-1,03 (4H, m), 1,25-1,32 (3H, m), 1,62-1,79 (1H, m), 4,43 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,05 (1H, s), 7,09-7,20 (2H, m), 7,31 (2H, dd, J = 8,8, 5,5 Hz), 9,91 (1H, s).

K)

1-(2-((4-ciclopropil-6-etoxi-5-(4-fluorophenyl)piridin-2-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (809 mg) y ácido fórmico (5 mL) durante 1 hora a 60 ºC. El solvente de la mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida, se le agregó tolueno al residuo obtenido y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con 4-ciclopropil-6-etoxi-5-(4-fluorofenil)piridina-2-carbaldehído (550 mg) y THF (5 mL), y se agitó la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (613 mg) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 10 minutos. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,02 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,68-0,77 (2H, m), 0,83-0,94 (2H, m), 1,16-1,33 (9H, m), 1,37-1,52 (2H, m), 1,54-1,71 (1H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,86-3,08 (2H, m), 3,26-3,50 (4H, m), 3,58-4,04 (6H, m), 4,12-4,21 (2H, m), 4,28 (2H, d, J = 7,1 Hz), 6,28 (1H, s), 7,04-7,15 (2H, m), 7,21-7,31 (2H, m).

L)

Ácido 1-(2-((4-ciclopropil-6-etoxi-5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agitó una mezcla de 1-(2-((4-ciclopropil-6-etoxi-5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (1,00 g), una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (5,45 mL), etanol (2 mL) y THF (2 mL) durante 1 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se neutralizó con ácido clorhídrico 6 M. Se le agregó acetato de etilo, el solvente se retiró mediante destilación hasta 1/3 de la cantidad del mismo bajo presión reducida y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se recristalizó (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (487 mg).

^{1}H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ 0,64-0,78 (2H, m), 0,80-0,94 (2H, m), 1,09-1,20 (6H, m), 1,30-1,45 (2H, m), 1,45-1,62 (1H, m), 1,91 (2H, d, J = 13,8 Hz), 2,78-2,95 (2H, m), 3,14-3,41 (**6**H, m), 3,44-3,63 (4H, m), 4,22 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,39 (1H, s), 7,11-7,45 (4H, m), 12,45 (1H, brs).

Ejemplo 211

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(tiomorfolin-4-il)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-fluoro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo

Mediante el uso de 2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar que en la Etapa D del Ejemplo 94.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,89 (3H, s), 7,54 (1H, dd, J= 8,8, 1,7 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 10,7, 2,5 Hz), 8,10 (1H, t, J = 8,5 Hz).

B) 3,4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 2-fluoro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo y ácido (4-fluorofenil)borónico se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,88 (3H, s), 7,35 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,63-7,75 (2H, m), 7,81-7,91 (2H, m), 7,96 (1H, t, J = 8,0 Hz).

C) 4'-fluoro-3-(tiomorfolin-4-il)bifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregaron 3,4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo (3,10 g), tiomorfolina (5,15 g) y carbonato de potasio (6,90 g) a DMF (10 mL) y el resultado se agitó durante 3 horas a 140 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 332,2.

D) 2-bromo-4'-fluoro-5-(tiomorfolin-4-tl)bifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 4'-fluoro-3-(tiomorfolin-4-il)bifenil-4-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 185.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 410,0.

E) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(tiomorfolin-4-il)bifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 2-bromo-4'-fluoro-5-(tiomorfolin-4-il)biphenil-4-carboxilato, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa D del Ejemplo 23.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 372,1.

F) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(tiomorfolin-4-il)bifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(tiomorfolin-4-il)bifenil-4-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 342,2.

G) 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(tiomorfolin-4-il)bifenil-4-il)metil)'-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(tiomorfolin-4-il)bifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 607,4.

H)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(tiomorfolin-4-il)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2-ciclopropil4'-fluoro-5-(tiomorfolin-4-il)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 212

1-(2-(5-ciclopiopil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]deca-8-il)-2-isopiopoxibenzoato de metilo

Se agregó tris(dibencilidenoacetono)dipaladio(0) (1,17 g) a una mezcla de 4-bromo-2-isopropoxibenzoato de metilo (5,00 g), 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (4,69 mL), carbonato de cesio (8,95 g), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1,60 g) y 1-metil-2-pirrolidono (50 mL) y el resultado se agitó durante 3 días a 110 ºC en una atmósfera de

argón. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,00 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,72-1,87 (4H, m), 3,31-3,53 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,00 (4H, s), 4,40-4,63 (IH, m), 6,42 (IH, d, J = 2,4 Hz), 6,50 (IH, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,9 Hz).

B) 2-isopropoxi-4-(4-oxopiperidin-1-il)benzoato de metilo

Se agitó una mezcla de 4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]deca-8-il)-2-isopropoxibenzoato de metilo (8,04 g), ácido acético (20 mL), THF (20 mL) y agua (20 mL) durante 5 horas a 80 ºC. El solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (6,09 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,57 (4H, t, J = 6,1 Hz), 3,71 (4H, t, J = 6,1 Hz), 3,84 (3H, s), 4,43-4,61 (IH, m), 6,45 (IH, d, J = 2,5 Hz), 6,52 (IH, dd, J = 8,8, Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,8Hz).

C) 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-isopropoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 2-isopropoxi-4-(4-oxopiperidin-1-il)benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 168.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,86-2,19 (4H, m), 3,31-3,55 (4H, m), 3,84 (3H, s), 4,374,64 (IH, m), 6,43 (IH, d, J = 2,5 Hz), 6,50 (IH, dd, J = **8,8**, 2,5 Hz), 7,79 (IH, d, J = 8,8 Hz).

D) 5-biomo-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-isopropoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-isopropoxibenzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 185.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,19 (4H, ddd, J = 19,5, 13,7, 5,7Hz), 3,06-3,28 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,42-4,60 (1H, m), 6,61 (1H, s), 8,03 (1H, s).

E) 5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-isopropoxibenzoato

Mediante el uso de 5-bromo-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-isopropoxibenzoato de metilo y ácido ciclopropilborónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 23.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,67-0,78 (2H, m), 0,92-1,01 (2H, m), 1,35 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,91-2,08 (1H, m), 2,08-2,27 (4H, m), 3,12-3,26 (4H, m), 3,84 (3H, s), 4,294,55 (1H, m), 6,58 (lH,s), 7,31 (1H,s).

F) Ácido 5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-isopropoxibenzoico

Mediante el uso de 5-ciclopropil-4-(4,4-difluoiopiperidin-1-il)-2-isopropoxibenzoato de metilo, se obtiene el compuesto del título de forma similar a la Ejemplo 2.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,76-0,83 (2H, m), 0,92-1,04 (2H, m), 1,47 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,92-2,08 (1H, m), 2,09-2,29 (4H, m), 3,06-3,31 (4H, m), 4,724,89 (1H, m), 6,59 (1H, s), 7,63 (1H, s).

G) 5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-isopropoxibenzaldehído

Se agregó hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (5,82 g) a una mezcla de ácido 5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-isopropoxibenzóico (4.33 g), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (1,88 g), N-etildiisopropilamina (3,34 mL) y DMF (30 mL) y el resultado se agitó durante la noche a 60 ºC. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se agregó una solución de la materia aceitosa obtenida en THF (20 mL) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (516 mg) en THF (20 mL) en enfriamiento de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Luego de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, se le agregaron agua (0,50 mL), una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (0,50 mL) y agua (1,5 mL) de forma secuencial. Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,05 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,69-0,81 (2H, m), 0,88-1,05 (2H, m), 1,38 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,87-2,03 (1H, m), 2,08-2,29 (4H, m), 3,13-3,32 (4H, m), 4,524,72 (1H, m), 6,53 (1H, s), 7,33 (1H,s), 10,31 (1H,s).

H) 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de terc-butilo 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 5-ciclopropil-4-(4,4-fluoropiperidin-1-il)-2-isopropoxibenzaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 589,6.

I)

Ácido 1-(2-(5-ciclipropil-4-(4,4-difluoropiridin-1-il)-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 213

Ácido 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-isopiopoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

A) 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-etilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-isopropoxibenzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 603,6.

B)

Ácido 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4,4-difluoxopiperidin-1-il)-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 214

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

A)

1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (421 mg) a ácido fórmico (3 mL), el resultado se agitó durante 1 hora a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído (310 mg) y THF (10 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (368 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 3 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (587 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 522,2.

B)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (3,8 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (570 mg) en etanol (3 mL), y el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se neutralizó con ácido

clorhídrico 2 M, el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Se llevó a cabo la recristalización (metanol hidratado) del sólido obtenido, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (265 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,53 (2H, d, J = 4,2 Hz), 0,76 (2H, d, J = 8,1 Hz), 1,41-1,59 (2H, m), 1,68-1,86 (3H, m), 2,34-2,46 (1H, m), 2,81 (2H, t, J = 11,2 Hz), 3,17 (2H, brs), 3,23-3,38 (2H, m), 3,45 (4H, d, J = 8,6 Hz), 3,55 (2H, brs), 3,76 (3H, s), 6,75 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,20-7,33 (2H, m), 7,42-7,53 (2H, m), 12,23 (1H, bis).

Ejemplo 215

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)pirrolidina-4-carboxílico

A)

1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (345 mg) a ácido fórmico (3 mL), el resultado se agitó durante 30 minutos a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (267 mg) y THF (10 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (299 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 3 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (470 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 536,1.

B)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)pirrolidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (3,1 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (470 mg) en etanol (3,1 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, se agitó durante 30 minutos y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Se llevó a cabo la recristalización (metanol hidratado) del sólido, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (265 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,48-0,57 (2H, m), 0,71-0,80 (2H, m), 1,31 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,42-1,58 (2H,m), 1,68-1,84 (3H,m), 2,34-2,46 (lH,m),2,81 (2H,t, J= 11,0 Hz),3,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 3,25-3,37 (2H, m), 3,40-3,50 (4H, m), 3,55 (2H, s), 4,01 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,73 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,21-7,31 (2H, m), 7,42-7,51 (2H, m), 12,27 (1H, brs).

Ejemplo 216

1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-1,1-dimetil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) (4-diazo-2-metil-3-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se agregó una solución de hidróxido de potasio acuoso al 50 % (100 mL) a una mezcla de N-metil-N-nitrosourea (47,9 g) y dietil éter (200 mL) y el resultado se agitó hasta el que color de la capa orgánica se volvió amarillo. La capa orgánica se separó y se secó en hidróxido de potasio. Se agregó 4-metilmorfolina (5,48 mL) y cloroformiato de isobutilo (7,40 g) de forma secuencial a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-2-metilalanina (10,0 g) y diclorometano (150 mL) a 0 ºC, y el resultado se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se agregó una solución (100 mL) de diazometano en éter, preparada con antelación, a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente de la mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (7,30 g).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (15H, s), 5,10 (1H, brs), 5,55 (1H, s).

B) 2,2-dimetil-3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se agregó trietilamina (0,3 mL) a una mezcla de (4-diazo-2-metil-3-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butil y diclorometano (60 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura. Se agregó acetato de rodio(H) (285 mg) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente de la mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo

obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,70 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (15H, s), 4,60 (2H, s).

C) 2,2-dimetil-3-metilenoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Mediante el uso de 2,2-dimetil-3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (15H, s), 4,36 (2H,s), 4,87-4,92 (2H, m).

D) 7-bromo-1,1-dimetil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-2-carboxilato de terc-butilo

Mediante el uso de 2,2-dimetil-3-metilenoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar que en la Etapa E del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 319,0.

E) 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-1,1-dimetil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-**2**-carboxilato de terc-butilo

Mediante el uso de 7-bromo-1,1-dimetil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-2-carboxilato de terc-butilo y 4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 7.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 410,0.

F) 1-(1,1-dimetil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-1,1-dimetil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (900 mg) y cloruro de hidrógeno saturado-dioxano (60 mL) durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego de que el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, el residuo obtenido se neutralizó con una solución de sodio saturada acuosa y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de que la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (650 mg).

MS (ESI+): [M+H]+ 310,4.

G) 4-(bromometil)-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenilo

Se agregó tribromuro de fósforo (0,980 mL) a una mezcla de (2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metanol (2,00 g) y tolueno (20 mL) en una atmósfera de nitrógeno y el resultado se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agregó en agua helada y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa, secada en sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2.00 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (6H, m), 3,94-3,99 (4H, m), 4,48 (2H, s), 6,63 (2H, s), 7,04 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,29-7,32 (2H, m).

H) 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-1,1-dimetil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó carbonato de potasio (401 mg) y 4-(bromometil)-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenilo (617 mg) a una mezcla de 1-(1,1 -dimetil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (450 mg) y DMF (10 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 65 ºC. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de esta mediante acetato de etilo. Luego de que la capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (176 mg).

MS (ESI+): [M+H]+ 582,2.

I)

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-1,1-dimetil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-1,1-dimetil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-

metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 217

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenyl-4-il)metil)-1-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-metil-3-metilenoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se agregó terc-butóxido de potasio (2,67 g) a una mezcla a bromuro de metil(trifenil)fosfonio (8,49 g) y THF (80 mL), que se enfrió hasta 0 ºC y el resultado se agitó durante 1 hora. Se le agregó 2-metil-3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,00 g) y el resultado se agitó durante 30 minutos a 50 ºC. Luego se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de esta mediante dietiléter. Luego de que la capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2.20 g).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,44 (9H, s), 4,33-4,44 (2H, m), 4,72 (1H, brs), 4,92 (2H, brs).

B) 7-bromo-1-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-2-carboxilato de terc-butilo

Se agregó carbonato de hidrógeno de sodio (9,18 g) a una solución de 2-metil-3-metileneazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g), dibromuro hidroxicarbonimídico (4,43 g) en acetato de etilo (50 mL), el resultado se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 5 horas a 40 ºC. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2.20 g).

^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (3H, d, J = 7,68 Hz), 1,45 (9H, s), 3,13 (1H, d, J = 18,1 Hz), 3,45 (1H, d, J = 18,1 Hz), 3,85 (1H, d, 9,8 Hz), 4,17 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,424,50 (1H, m).

C) 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-1-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo

Se agregó carbonato de sodio (1,25 g) a una mezcla de 7-bromo-1-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (2,20 g), 4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (1,49 g) y DMF (20 mL) y el resultado se agitó durante la noche a 130 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de que se secara la capa orgánica obtenida en sulfato de sodio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,80 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 396,0.

D) Metil-1-(1-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-1-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (1,60 g) y una solución (15 mL) de cloruro de hidrógeno saturado en dioxano durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se neutralizó con una solución de sodio saturada acuosa y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de que la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,00 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17-1,19 (6H, s), 1,25 (3H, t, J = 7,12 Hz), 1,40-1,49 (2H, m), 2,10 (2H, d, J = 13,68 Hz), 2,90-2,99 (3H, m), 3,20 (1H,d,J= 16,08 Hz), 3,35-3,41 (3H, m), 3,69 (1H, s), 3,81-3,83 (1H, m), 4,12-4,18 (2H, m).

E) 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-1-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó carbonato de potasio (367 mg) y 4-(bromometil)-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenilo (689 mg) a una mezcla de 4-metil-1-(1-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (700 mg) y DMF (10 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 65 ºC. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de que la capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (630 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,98-1,26 (12H, m), 1,44-1,47 (2H, m), 2,09-2,11 (2H, m), 2,92-

2,98 (3H, m), 3,13 (1H, d, J = 7,7 Hz), 3,21 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,37-3,42 (3H, m), 3,48 (IH, d, J = 7,8 Hz), 3,54-3,57 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,68 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,94 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,15 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,54 (2H, s), 7,03 (2H, t, J = **8,8** Hz), 7,29-7,32 (2H,m).

F)

Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-1-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó hidróxido de litio (294 mg) a una mezcla de 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-1-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (390 mg), THF (12,5 mL), metanol (5 mL) y agua (2,5 mL) a 0 ºC, el resultado se agitó durante 9 horas a temperatura y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Luego de que se agregó ácido clorhídrico 1 M al residuo obtenido para neutralizar, se llevó a cabo la extracción del mismo mediante diclorometano. Luego de que se lavó la capa orgánica con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metano), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (200 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,14-1,19 (9H, m), 1,31 (3H, d, J = 6,72 Hz), 1,35-1,45 (2H, m), 1,91-1,94 (2H, m), 2,90-2,93 (2H, m), 3,22-3,33 (2H, m), 3,34-3,41 (1H, m), 3,954,02 (5H, m), 4,194,21 (2H, m), 4,304,35 (1H, m), 4,394,44 (1H, m), 4,664,69 (1H, m), 6,98 (2H, s), 7,17 (2H, t, J = 8,96 Hz), 7,25-7,29 (2H, m), 12,46 (1H, brs).

Ejemplo 218

Ácido 1-(2-((6-ciclopropil4-etoxi-5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-(benciloxi)-2-ciclopropil-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridina

Mediante el uso de 3-(benciloxi)-2-cloro-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridina y ácido ciclopropilborónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 23.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,79-1,38 (25H, m), 2,39-2,63 (1H, m), 4,76 (2H, s), 5,09 (2H, s), 7,08-7,15 (1H, m), 7,18-7,24 (1H, m), 7,28-7,52 (5H, m).

B) 2-ciclopropil-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridin-3-ol

Mediante el uso de 3-(benciloxi)-2-ciclopropil-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridina, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa F del Ejemplo 87.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,90-1,35 (25H, m), 2,13 (1H, quin, J - 6,7 Hz), 4,78 (2H, s), 5,09-5,33 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,20-7,34 (1H, m).

C) 2-ciclopropil-3-(metoximetoxi)-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridina

Mediante el uso de 2-ciclopropil-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridin-3-ol, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 88.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,83-1,33 (25H, m), 2,35-2,51 (1H, m), 3,51 (3H, s), 4,76 (2H, s), 5,21 (2H, s), 7,18-7,25 (1H, m), 7,30-7,35 (1H, m).

D)

2-ciclopropil-3-(metoximetoxi)-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridin-4-ol

Se agregó n-butillitio (solución de hexano 1,6 M, 18,3 mL) a una mezcla de 2-ciclopropil-3-(metoximetoxi)-6-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridina (8,23 g) y THF (50 mL) a -78 ºC y el resultado se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se agregó trimetoxiborano (3,32 mL) a la mezcla de reacción a -78 ºC y el resultado se entibió hasta temperatura ambiente. Se agregó una solución de peróxido de hidrógeno acuoso (35 %, 4,38 mL) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 8 M (5,63 mL) a la mezcla de reacción a 0 ºC y el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico y se llevó a cabo la extracción del mismo mediante acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (7,52 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,72-0,85 (2H, m), 0,84-1,24 (23H, m), 2,35-2,54 (1H, m), 3,58 (3H, s), 4,67 (2H, s), 5,32 (2H, s), 6,17 (1H, s), 8,34 (1H, brs).

E) (6-cilopropil-4-etoxi-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)metanol

Mediante el uso de 2-ciclopropil-3-(metoximetoxi)-6-(((triisopropilsilil)oxi)metilpiridin-4-ol, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 1 y la Etapa D del Ejemplo 176.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,90-1,00 (2H, m), 1,04-1,12 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,41-2,55 (1H, m), 3,62 (3H, s), 4,02 (1H, bis), 4,08 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,56 (2H, s), 5,15 (2H,s), 6,47 (1H,s).

F) 6-ciclopropil-4-etoxi-5-(metoximetoxi)piridina-2-carbaldehído

Mediante el uso de (6-ciclopropil-4-etoxi-5-(metoximetoxi)piridin-2-il)metanol, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa H del Ejemplo 210.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,93-1,06 (2H, m), 1,13-1,22 (2H, m), 1,48 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,44-2,59 (1H, m), 3,62 (3H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,27 (2H, s), 7,31 (1H, s), 9,82 (1H, s).

G) 6-ciclopropil-4-etoxi-5-hidroxipiridina-2-carbaldehído

Mediante el uso de 6-ciclopropil-4-etoxi-5-(metoximetoxi)piridina-2-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa I del Ejemplo 210.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,93-1,05 (2H, m), 1,12-1,20 (2H, m), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,36-2,50 (1H, m), 4,23 (2H, q,J = 7,0 Hz), 7,33 (1H, s), 9,79 (1H, s).

H) 6-ciclopropil-4-etoxi-5-(4-fluorofenil)piridina-2-carbaldehído

Mediante el uso de 6-ciclopropil-4-etoxi-5-hidroxipiridina-2-carbaldehído y ácido (4-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa J del Ejemplo 210.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,79-0,91 (2H, m), 1,14-1,23 (2H, m), 1,25-1,33 (3H, m), 1,73-1,87 (1H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,10-7,21 (2H, m), 7,28-7,37 (3H, m), 9,91 (1H, s).

I) 1-(2-((6-ciclopropil-4-etoxi-5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 6-ciclopropil-4-etoxi-5-(4-fluorofenil)piridina-2-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 551,5.

J)

Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-4-etoxi-5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((6-ciclopropil-4-etoxi-5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 219

Ácido 1-(2-((2-(ciclohex-1-en-1-il)-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-(ciclohex-1-en-1-il)4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2-bromo-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído y 2-(ciclohex-1-en-1-il)4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 23.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 311,2.

B) Ácido 1-(2-((2-(ciclohex-1-en-1-il)4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico de etilo

Mediante el uso de 6-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 576,2.

C)

Ácido 1-(2-((2-(ciclohex-1-en-1-il)-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2-(cictohex-1-en-1-il)4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 220

Ácido 1-(2-((4'-fluoro-2-(1-hidroxiciclobutil)-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-(2-bromo-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)-1,3-dioxolano

Se agregaron 2-bromo-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído (2,18 g), etilen glicol (1,31 g) y monohidrato de ácido para-toluenosulfónico (0,27 g) a tolueno (20 mL), se calentó el resultado hasta reflujo durante 2 horas mediante un aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada y luego se llevó la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2.10 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3,83 (3H, s), 3,904,11 (4H, m), 5,98 (IH, s), 7,03 (1H, s), 7,26-7,35 (2H, m), 7,44-7,53 (2H, m), 7,64 (1H, s).

B) 1-(4-(1,3-dioxolan-2-il)4'-fluoro-5-metoxibifenil-2-il)ciclobutanol

Se agregó n-butillitio (solución de hexano 1,6 M, 2,7 mL) en gotas a una solución de 2-(2-bromo-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)-1,3-dioxolano en THF (15 mL) a -78 ºC en una atmósfera de argón, el resultado se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura y se le agregó ciclobutanona (0,298 g) en gotas. La mezcla de reacción se entibió hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Luego de que se le agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (0.72 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (IH, t, J = 7,1 Hz), 1,83-1,94 (2H, m), 1,95-2,14 (2H, m), 2,20-2,34 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,034,22 (4H, m), 6,16 (IH, s), 6,70 (IH, s), 7,07 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,38-7,45 (2H, m), 7,52 (1H, s).

C) 4'-fluoro-2-(1-hidroxiciclobutil)-5-metoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó ácido clorhídrico 6 M (1,7 mL) a una solución de 1-(4-(1,3-dioxolan-2-il)-4'-fluoro-5-metoxibifenil-2-il)ciclobutanol (700 mg) en THF (5,0 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 30 minutos. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (420 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,35-1,47 (1H, m), 1,77-2,11 (5H, m), 3,94 (3H, s), 5,61 (1H, brs), 6,95 (1H, s), 7,19-7,29 (2H, m), 7,59-7,70 (3H, m), 10,38 (1H, s).

D)

1-(2-((4'-fluoro-2-(1-hidroxiciclobutil)-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 4'-fluoro-2-(1-hidroxiciclobutil)-5-metoxibifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 566,3.

E)

Ácido 1-(2-((4'-fluoro-2-(1-hidroxiciclobutil)-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-

metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((4'-fluoro-2-(1-hidroxiciclobutil)-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 221

Ácido 1-(2-((2'-cloro-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

A) 2'-cloro-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se desgasificó una mezcla de 4-bromo-3,5-dietoxibenzaldehído (3,75 g), ácido (2-cloro-4-fluorofenil)borónico (6,0 g), fosfato de tripotasio (11,7 g), DMF (40 mL) y dioxano (40 mL) durante 45 minutos, se le agregaron (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (1.20 g) y bromuro tetrabutilamonio (886 mg) y el resultado se calentó hasta reflujo durante 15 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó acetato de etilo y se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (300 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,16 (6H, t, J = 6,9 Hz), 4,034,12 (4H, m), 7,21-7,31 (4H, m), 7,50 (1H, dd, J = 2,4,9,1 Hz), 9,99 (1H, s).

B) 1-(2-((2'-cloro-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 6-(4-(etoxicarbonil)-4-etilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (296 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2'-cloro-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (290 mg) y THF (10 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (317 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (387 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,82 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,16-1,31 (9H, m), 1,36-1,48 (2H, m), 1,56 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,14 (2H, d, J = 13,4 Hz), 2,84-2,98 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,33-3,49 (4H, m), 3,56 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,66 (2H, s), 3,88-4,06 (4H, m), 4,18 (2H, q,J = 7,1 Hz), 6,53 (2H, s), 6,94-7,03 (1H, m), 7,14-7,22 (2H, m).

C)

Ácido 1-(2-((2'-cloro-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 mL) a una solución de 1-(2-((2'-cloro-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenfil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo (381 mg) en etanol (8 mL) y el resultado se agitó durante 15 horas a 80 ºC. Se le agregó una solución de hidróxido de sodio 2 M (2 mL) y el resultado se agitó 7 horas a 70 ºC. Se le agregó adicionalmente una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 mL), el resultado se agitó durante 15 horas a 80 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido obtenido se recolecto mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (257 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,12 (6H, t, J = 6,9 Hz), 1,27-1,41 (2H, m), 1,49 (2H, q, J = 7,4 Hz), 1,93 (2H, d, J = 13,9 Hz), 2,74-2,89 (2H, m), 3,19 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,29-3,41 (4H, m), 3,49 (2H, d, J = 7,4 Hz), 3,61 (2H, s), 3,88-4,04 (4H, m), 6,61 (2H, s), 7,14-7,26 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 9,0,2,4 Hz).

Ejemplo 222

Ácido 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]deca-8-il)-2-etoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 4-bromo-2-etoxibenzoato de metilo y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano, se obtiene el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 212.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,75-1,84 (4H, m), 3,35-3,52 (4H, m), 3,83 (3H, s), 4,00 (4H, s), 4,09 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,39 (lH, d, J = 2,4 Hz), 6,47 (lH, dd, J = 8,8,2,3 Hz), 7,78 (lH, d, J = 8,9 Hz).

B) 2-etoxi-4-(4-oxopiperidin-1-il)benzoato de metilo

Mediante el uso de 4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]deca-8-il)-2-etoxibenzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 212.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,49 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.58 (4H, t, J = 6.1 Hz), 3.72 (4H, t, J = 6.1 Hz), 3.85 (3H, s), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.41 (lH, d, J = 2.4 Hz), 6.49 (lH, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.83 (lH, d, J = 8.8 Hz).

C) 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 2-etoxi-4-(4-oxopiperidin-1-il)benzoato de metilo, de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 168.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,97-2,17 (4H, m), 3,43-3,53 (4H, m), 3,84 (3H, s), 4,09 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,40 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,8 Hz).

D) 5-bromo-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibenzoato de metilo, se obtiene el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 189.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,04-2,30 (4H, m), 3,11-3,26 (4H, m), 3,86 (3H, s), 4,09 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,58 (1H, s), 8,04 (1H, s).

E) 5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 5-bromo-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibenzoato de metilo y ácido ciclopropilborónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 23.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,69-0,77 (2H, m), 0,91-1,01 (2H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,95-2,07 (1H, m), 2,08-2,25 (4H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,08 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,56 (1H, s), 7,33 (1H, s).

F) Ácido 5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibenzoico

Mediante el uso de 5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibenzoato de metilo, se obtiene el compuesto del título de forma similar a la Ejemplo 2.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,68-0,85 (2H, m), 0,90-1,10 (2H, m), 1,55 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,94-2,06 (1H, m), 2,09-2,28 (4H, m), 3,12-3,30 (4H, m), 4,29 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,57 (1H, s), 7,64 (1H, s), 10,88 (1H, s).

G) 5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibenzaldehído

Mediante el uso de ácido 5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibenzoico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 212.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,71-0,80 (2H, m), 0,93-1,02 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,89-2,03 (1H, m), 2,10-2,26 (4H, m), 3,21-3,30 (4H, m), 4,12 (2H, q,J = 7,0 Hz), 6,50 (1H, s), 7,34 (1H, s), 10,34 (1H, s).

H) 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibenzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 575,6.

I)

Ácido 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 223

Ácido 1-(2-(3-cloro-5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-

metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-cloro-5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibenzaldehído

Se agregó N-clorosuccinimida (259 mg) a una mezcla de 4-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibenzaldehído (600 mg) y acetonitrilo (5 mL), el resultado se agitó durante 30 minutos a 60 ºC y el solvente de la mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (320 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,63-0,76 (2H, m), 0,94-1,05 (2H, m), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,99-2,28 (5H, m), 3,18-3,62 (4H, m, J= 11,0 Hz), 4,04-4,16 (2H, m), 7,36 (1H, s), 10,25 (1H,s).

B) 1-(2-(3-cloro-5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 6-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 3-cloro-5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibenzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+):$[M+H]^+$ 609.5.

C)

Ácido 1-(2-(3-cloro-5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-cloro-5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 224

Ácido 1-(2-(2-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) Ácido 2-bromo-5-etoxi-4-fluorobenzoico

Se agregó bromo (2,52 mL) a una mezcla de ácido 3-etoxi-4-fluorobenzoico (4,11 g), ácido acético (10 mL) y agua (10 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos a 60 ºC. La mezcla de reacción se estableció en 0 ºC y el sólido precipitado se lavó con agua, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (5,22 g).

^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,15 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,7 Hz).

B) 2-bromo-5-etoxi-4-fluorobenzoato de etilo

Se agregó yodoetano (2,38 mL) a una mezcla de ácido 2-bromo-5-etoxi-4-fluorobenzoico (5,22 g), carbonato de potasio (4,11 g) y DMF (30 mL), el resultado se agitó durante 30 minutos a 60 ºC. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (5.58 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,39 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,37 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,7 Hz).

C) 2-ciclopropil-5-etoxi-4-fluorobenzoato de etilo

Mediante el uso de 2-bromo-5-etoxi-4-fluorobenzoato de etilo y ácido ciclopropilborónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa D del Ejemplo 23.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,50-0,67 (2H, m), 0,90-1,02 (2H, m), 1,35-1,48 (6H, m), 2,51-2,67 (1H, m), 4,12 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,73 (1H, d, J = 12,7 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,9 Hz).

D) 2-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-etoxibenzoato de etilo

Mediante el uso de clorhidrato de 2-ciclopropil-5-etoxi-4-fluorobenzoato de etilo y 4,4-difluoropiperidina, se obtiene el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 189.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,52-0,68 (2H, m), 0,85-0,98 (2H, m), 1,33-1,52 (6H, m), 2,07-2,24 (4H, m), 2,51-2,69 (1H, m), 3,14-3,31 (4H, m), 4,07-4,19 (2H, m), 4,29-4,42 (2H, m), 6,55 (1H, s), 7,36 (1H, s).

E) 2-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-etoxibenzaldehído

Mediante el uso de 2-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-etoxibenzoato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2 en la Etapa G del Ejemplo 212**.**

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,68-0,77 (2H, m), 0,98-1,09 (2H, m), 1,46 (3H, t,J = 6,9 Hz), 2,06-2,25 (4H, m), 2,31-2,47 (1H, m), 3,23-3,36 (4H, m), 4,11 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,62 (1H, s), 7,33 (1H, s), 10,57 (1H, s).

F) 1-(2-(2-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-etoxibenzaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,52-0,62 (2H, m), 0,82-0,94 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,38-1,52 (5H, m), 1,90 (1H, s), 2,00-2,23 (6H, m), 2,88-3,03 (2H, m), 3,14 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,26 (2H, s), 3,32-3,45 (4H, m), 3,54-3,71 (2H, m), 3,84 (2H, s), 4,05 (2H, q, J = 6,7 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,58 (1H, s), 6,82 (1H, s).

G)

Ácido 1-(2-(2-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(2-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 225

Ácido trans-4-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico

A) trans-4-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (279 mg) a una mezcla de clorhidrato de trans-4-(5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (190 mg), 2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (206 mg), trietilamina (133 mg) and THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (307 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,58-0,65 (2H, m), 0,70-0,79 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,30-1,65 (5H, m), 1,94-2,13 (4H, m), 2,23-2,44 (2H, m), 3,20 (2H, s), 3,36-3,42 (2H, m), 3,46-3,52 (2H, m), 3,63 (2H, s), 3,67 (3H, s), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,41 (1H, s), 6,70 (1H, s), 7,03-7,13 (2H, m), 7,21-7,30 (2H, m).

B)

Ácido trans-4-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 mL) a una solución de trans-4-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (280 mg) en etanol (8 mL), el resultado se agitó durante 1 hora a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y luego el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Luego el sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y THF, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se cristalizó (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (210 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0,56-0,66 (2H, m), 0,68-0,78 (2H, m), 1,12 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,22-1,53 (5H, m), 1,79-1,99 (4H, m), 2,11-2,24 (1H, m), 2,25-2,39 (1H, m), 3,22-3,51 (6H, m), 3,75 (2H, *brs),* 3,94 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,52 (1H, bis), 6,89 (IH, brs), 7,16-7,32 (4H,m), 12,10 (1H, brs).

Ejemplo 226

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregaron 4-bromo-2-metoxibenzaldehído (1,50 g), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (1,65 g), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (430 mg), tris(dibencilidenoacetono)dipaladio(0) (447 mg) y una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (10 mL) a tolueno (30 mL), y el resultado se agitó durante 2 horas a 100 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido cristalizó (etanol/agua), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,00 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,98 (3H, s), 7,21-7,30 (2H, m), 7,32-7,37 (IH, m), 7,39-7,49 (IH, m), 7,67-7,82 (2H, m), 10,39 (1H, s).

B) 2-bromo-2',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó 1,3-dibromo-1,3,5-triazina-2,4,6-triona (1,27 g) a una solución de 2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (1,00 g) en DMF (9 mL) en el intervalo de 15 ºC a 30 ºC, se agitó el resultado durante 3 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua (4,5 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora. Luego se recolectaron los cristales precipitados mediante filtración, se lavó con agua, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,06 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,94 (3H, s), 7,20-7,30 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,38-7,54 (2H, m), 7,91 (1H, s), 10,31 (1H, s).

C) 2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído

2-bromo-2',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído (1,05 g), ácido ciclopropilborónico (414 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (198 mg), tris(dibencilidenoacetono)dipaladio(0) (206 mg) y una solución de carbonato de sodio acuosa 2 M (4,8 mL) a tolueno (15 mL), y el resultado se agitó durante 2 horas a 100 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Luego de que el residuo obtenido se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (hexano/acetato de etilo), se concentró el filtrado bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (etanol/agua), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (924 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,44-0,61 (2H, m), 0,66-0,84 (2H, m), 1,46-1,73 (IH, m), 3,90 (3H, s), 7,07 (IH, s), 7,17-7,29 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,36-7,55 (2H, m), 10,34 (1H, s).

D)

1-(2-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (402 mg) a ácido fórmico (3,0 mL), el resultado se agitó durante 1 hora a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído(302 mg) y THF (10 mL), se agregó triacetoxiborohidruro (333 mg) a la mezcla y el resultado se agitó durante 3 minutos a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina al 5 % y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (550 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,48 (2H, d, J = 5,2 Hz), 0,65-0,78 (2H, m), 1,15 (3H, s), 1,19(3H,t, J = 7,1 Hz), 1,34-1,47 (2H,m), 1,51-1,62 (1H,m), 1,93 (2H,d, J= 13,7Hz),2,86 (2H, t, J = 10,2 Hz), 3,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 3,24-3,36 (4H, m), 3,44 (2H, d, J = 8,5 Hz), 3,54 (2H, s), 3,74 (3H, s), 4,11 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,74 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,17 (1H, td, J = 8,4, 2,5 Hz), 7,33 (1H, td, J = 9,7,2,5 Hz), 7,39-7,49 (1H, m).

E)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (3,2 mL) a una solución de 1-(2-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato (506 mg) en etanol (5 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 70 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 30 minutos en un enfriamiento de hielo. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se lavó con agua. Se llevó a cabo la recristalización (DMSO/etanol) del sólido obtenido, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (287 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 5 0,43-0,53 (2H, m), 0,65-0,76 (2H, m), 1,14 (3H, s), 1,28-1,44 (2H, m), 1,50-1,61 (1H, m), 1,90 (2H, d, J= 13,6 Hz), 2,88 (2H, t, J = 10,3 Hz), 3,14 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,20-3,38 (4H, m), 3,44 (2H, d, J = 8,3 Hz), 3,54 (2H, s), 3,74 (3H, s), 6,74 (1H, s), 6,85 (IH, s), 7,17 (1H, td, J = 8,4, 2,5 Hz), 7,33 (1H, td, J = 9,7, 2,5 Hz), 7,38-7,49 (1H,m).

Ejemplo 227

Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-ciclobutil-2-etoxibenzoato de metilo

Se yoduro (20 mg) y 1,2-dibromometano (0,2 mL) a una mezcla de magnesio (7,09 g) y dietiléter (100 mL). Adicionalmente, se le agregó bromociclobutano (26,46 g) lentamente en gotas. Luego de que la adición en gotas finalizó, el resultado se agitó durante 2 horas a 40 ºC y se preparó una solución de un reactivo de bromuro de ciclobutilmagnesio. Luego se calentó cloruro de cinc (30 g) a 160 ºC en un alto vacío, se disolvió en THF (220 mL). Se agregó la solución a una solución de un reactivo de bromuro de ciclobutilmagnesio preparado con anterioridad a 0 ºC y el resultado se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Una mezcla de 2-etoxi-4-yodobenzoato de metilo (10,0 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (2,99 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1,89 g) y se agregó THF (200 mL) a la mezcla y se agitó el resultado durante la noche a 60 ºC en una atmósfera de argón. Luego de que se filtró mediante el uso de celite, la mezcla de reacción, se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se agregaron agua y acetato de etilo al residuo obtenido y la capa orgánica se separó. La capa orgánica obtenida se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio. El solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (4,3 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (3H, t, J = 6,96 Hz), 1,84-1,88 (1H, m), 1,96-2,18 (3H, m), 2,31-2,38(2H, m), 3,49-3,57(1H, m), 3,86 (3H, s), 4,11(2H, q, J - 6,9 Hz), 6,76 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 8,24 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,04 Hz).

B) 5-bromo-4-ciclobutil-2-etoxibenzoato de metilo

Se agregó bromo (7,65 g) a una mezcla de 4-ciclobutil-2-etoxibenzoato de metilo (8.6 g) y ácido acético (85 mL) en enfriamiento con hielo y el resultado se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Luego de que la mezcla de reacción se neutralizó con una solución de carbonato de hidrógeno, se le agregó acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó de forma secuencial con una solución de sulfito de hidrógeno de sodio acuoso y una solución salina saturada se secó en sulfato de sodio y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (7,0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (3H, t, J = 7 Hz), 1,79-1,84 (1H,m), 1,99-2,12 (3H,m), 2,40-2,47 (2H, m), 3,68-3,77 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,09-4,16 (2H, m), 6,89 (1H, s), 7,92 (1H, s).

C) 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo

Se agregaron ácido ciclopropilborónico (3,29 g), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,57 g), carbonato de sodio (8,14 g) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,75 g) a una mezcla de 5-bromo-4-ciclobutil-2-etoxibenzoato de metilo (6.0 g), tolueno (48 mL) y agua (12 mL) y el resultado se agitó durante 16 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Luego de que se filtró mediante el uso de celite, el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante el uso de SFC (columna: Chiralpak AD-H, fase móvil: dióxido de carbono/2-propanol/metanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2.,3 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,55-0,60 (2H, m), 0,83-0,88 (2H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,58-1,88 (2H, m), 1,99-2,20(3H, m), 2,36-2,42(2H, m), 3,85 (3H, s), 3,87-3,96 (1H, m), 4,12 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,85 (1H, s), 7,42 (1H, s).

D) (4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxifenil)metanol

Se agregó hidruro de litio aluminio (solución de THF 1 M, 9,23 mL) a una mezcla de 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo (2,3 g) y THF (60 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente.

Luego de que se agregara una solución de sulfato de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción a 0 ºC, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. Luego de que la capa orgánica se lavó de forma secuencial con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio. El solvente se retiró mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,54-0,58 (2H, m), 0,81-0,86 (2H, m), 1,43 (3H, t, J = 6,96 Hz), 1,73-1,87 (2H, m), 1,98-2,19 (3H, m), 2,34-2,40 (3H, m), 3,88-3,97(lH, m), 4,12 (2H, q, J = 6,96 Hz), 4,61 (2H, d, J = 6,36 Hz), 6,79 (1H, s), 6,86 (1H, s).

E) 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibenzaldehído

Se agregó dióxido de manganeso (7,0 g) a una mezcla de (4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxifenil)metanol (2,0 g) y acetona (50 mL), y el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego de que se filtró mediante el uso de celite, la mezcla de reacción, se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,5 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,58-0,62 (2H, m), 0,84-0,88 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,04 Hz), 1,71-1,77 (1H, m), 1,82-1,89 (1H, m), 2,03-2,22 (3H, m), 2,38-2,42 (2H, m), 3,89-3,98 (1H, m), 4,144,19 (2H, m), 6,85 (1H, s), 7,44 (1H, s), 10,40 (1H, s).

F) 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (390 mg) a ácido fórmico (3,0 mL), el resultado se agitó durante 30 minutos a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (325 mg) a una solución del residuo obtenido y 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibenzaldehído (250 mg) en THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina al 5 % y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (452 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 510,2.

G)

Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (3,1 mL) a una solución de 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (450 mg) en etanol (5 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 70 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y ácido clorhídrico 1 M, y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido para cristalizar y el resultado se lavó con acetato de etilo, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (140 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,41-0,54 (2H, m), 0,78-0,88 (2H, m), 1,13 (3H, s), 1,26-1,44 (5H, m), 1,71-2,21 (7H, m), 2,25-2,40 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 10,4 Hz), 3,09 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,21-3,41 (**6**H, m), 3,48 (2H, s), 3,79-3,93 (IH, m), 4,03 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,71-6,82 (2H, m), 12,42 (1H, brs).

Ejemplo 228

Ácido 4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico

A) Ácido cicloheptano-1,3-dicarboxílico

Se agregó cloruro de rutenio(III) (661 mg) a una solución mezclada de biciclo[2.2.1]hept-2-eno (15,0 g) en acetato de etilo (330 mL) y acetonitrilo (330 mL) en un enfriamiento con hielo, posteriormente, se le agregó una solución acuosa (450 mL) de periodato de sodio (140 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite, se separó la capa orgánica del filtrado y luego se extrajo la capa orgánica obtenida mediante el uso de una solución de hidróxido de sodio acuoso 0,25 M. Se estableció un pH de la solución de la capa acuosa obtenida a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se llevó a cabo la extracción del mismo mediante acetato de etilo. Luego de que la capa orgánica obtenida se secó en sulfato de sodio anhidro, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (13,0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) 1,72-1,90 (5H, m), 2,06-2,13 (IH, m), 2,68- 2,70 (2H, m), 12,06 (2H,s).

B) Cicloheptano-1,3-dicarboxilato de dimetilo

Se agregó ácido sulfúrico concentrado (1,23 mL) a una solución de ácido ciclopentano-1,3-dicarboxílico (20,0 g) en metanol (400 mL), el resultado se calentó durante la noche hasta reflujo y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en acetato de etilo, se lavó con una solución de carbonato de sodio saturada acuosa y, posteriormente, se lavó con una solución salina saturada. La capa orgánica obtenida se secó en sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (16,0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,88-1,96 (4H, m), 2,02-2,11 (IH, m), 2,18-2,25 (IH, m), 2,76-2,81 (2H, m), 3,65 (**6**H, s).

C) Biciclo[2.2.1]heptano-1,4-dicarboxilato de dimetilo

Se agregó n-butil litio (solución de hexano 2,3 M, 117 mL) a una solución de diisopropilamina (40,6 mL) en THF (120 mL) a -20 ºC en una atmósfera de argón y el resultado se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió adicionalmente hasta -75 ºC, se le agregó una solución de dimetilcicloheptano-1,3-dicarboxilato (20,0 g) en THF (110 mL) durante 15 minutos, mientras se mantiene la temperatura en el intervalo de -75 ºC hasta 70 ºC. La temperatura de la mezcla de reacción se entibió hasta -10 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió hasta -75 ºC nuevamente, se le agregó una solución de 1-bromo-2-cloroetano (15,2 mL) en THF (140 mL) durante 30 minutos mientras se mantiene la temperatura igual a o menor que -70 ºC. Luego de que la temperatura de la reacción se entibió lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 hora, se le agregó una solución de cloruro de amonio saturada acuosa y luego se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (10,5 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64-1,67 (4H, m), 1,89 (2H, s), 2,01-2,02 (4H, m), 3,66 (6H,s).

D) Ácido 4-(metoxcarbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio (940 mg) en metanol (10 mL) a una solución de dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-1,4-dicarboxilato (5,00 g) en THF (150 mL), y el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida, se disolvió el residuo obtenido en agua, y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante diclorometano. Se estableció un pH de la capa acuosa obtenida a pH 3 mediante el uso ácido clorhídrico 6 M y se llevó a cabo la extracción del mismo mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se retiró mediante destilación bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,50 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,57-1,63 (4H, m), 1,72 (2H, s), 1,91-1,92 (4H, m), 3,60 (3H,s), 12,21 (1H,s).

E) 4-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo

Se agregó un complejo borano-tetrahidrofurano (solución de THF 1, 22,7 mL) en gotas a una solución de ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (3,00 g) en THF (60 mL) a -40 ºC, el resultado se agitó durante 1 hora a la misma temperatura, y se agitó adicionalmente durante 2 horas a 0 ºC. Se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción a 0 ºC, y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,50 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21-1,24 (2H, m), 1,42 (2H, s), 1,55-1,61 (4H, m), 1,82-1,89 (2H, m), 3,42 (2H, d, J = 5,36 Hz), 3,58 (3H, s), 4,47 (1H, t, J = 5,36 Hz).

F) 4-formilbiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo

Se agregó clorocromato de piridinio (10,1 g) a una solución de 4-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato (4,30 g) en diclorometano (80 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,60 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,44-1,49 (IH, m), 1,55-1,70 (3H, m), 1,81 (2H, s), 1,91-2,01 (4H, m), 3,60 (3H, s), 9,75 (IH, s).

G) 4-((E)-(hidroxiimino)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo

Se agregó clorhidrato de hidroxiamina (955 mg) a una mezcla de 4-formilbiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato (2,50 g), carbonato de hidrógeno de sodio (1,16 g) y metanol (50 mL) a temperatura ambiente, el resultado se agitó durante 2 horas a la misma temperatura y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó mediante agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2.00 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,43-1,48 (2H, m), 1,59-1,84 (4H, m), 1,74-1,94 (4H, m), 3,61 (3H, s), 7,48 (1H, s), 10,52 (1H, s).

H) 4-((Z)-cloro(hidroxiimino)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo

Se agregó N-clorosuccinimida (1,72 g) a una solución de 4-((E)-(hidroxiimino)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo (2,30 g) en DMF (45 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,90 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,61-1,69 (4H, m), 1,82 (2H, s), 1,94-1,99 (4H, m), 3,61 (3H,s), 11,66 (1H,s).

I) 7-(4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]hept-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo

Se agregó trietilamino (1,81 mL) a una mezcla de metilenoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,46 g), 4-((Z)-cloro(hidroxiimino)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo (2,0 g) y diclorometano (140 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 24 horas a la misma temperatura. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1.20 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 (9H, s), 1,62-1,75 (4H, m), 1,81 (2H, s), 1,91-1,94 (2H, m), 2,02-2,04 (2H, m), 3,18 (2H, s), 3,71 (3H, s), 3,96 (2H, d,J = 9,72 Hz), 4,24 (2H, d, J = 9,76 Hz).

J) (2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metanol

Se agregó hidruro de litio aluminio (solución de THF 1 M, 18,1 mL) en gotas a una solución de 2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo (4,00 g) en THF (25 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno.

Se agregó una solución de sulfato de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,80 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (**6**H, t, J = 7,04 Hz), 3,97 (4H, q, J = 6,96 Hz), 4,68 (2H, s), 6,63 (2H, s), 7,02-7,06 (2H, m), 7,29-7,33 (2H, m).

K) 4-(bromometil)-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenilo

Se agregó tribromuro de fósforo (1,46 mL) a una solución de (2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metanol (3,00 g) en tolueno (25 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución de sulfato de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. Luego de que la capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,10 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (6H, t, J = 7,0 Hz), 3,944,02 (4H, m), 4,69 (2H, s), 6,82 (2H, s), 7,14-7,20 (2H, m), 7,27-7,31 (2H, m).

L) 4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo

Luego de que se agitó una mezcla de 7-(4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]hept-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-

eno-2-carboxilato de terc-butilo (750 mg) y ácido clorhídrico-dioxano (10 mL) durante 5 horas a temperatura ambiente, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó carbonato de potasio (1,64 g) a una solución del residuo obtenido en DMF (20 mL), el resultado se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y se le agregó 4-(bromometil)-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenilo (936 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, se le agregó agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene acetato de amonio 5 mM), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (350 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (6H, t, J = 6,92 Hz), 1,52-1,56 (2H, m), 1,61-1,66 (2H, m), 1,73 (2H, s), 1,83-1,93 (4H, m), 3,24 (2H, d, J = 8,32 Hz), 3,45 (2H, d, J = 8,36 Hz), 3,58 (2H, s), 3,61 (2H, s), 3,61 (3H, s), 3,94 (4H, q, J = 6,88 Hz), 6,61 (2H, s), 7,19-7,16 (2H, m), 7,25-7,27 (2H,m).

M) Ácido 4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.1]heptana-1-carboxílico

Se agregó una solución acuosa de monohidrato de hidróxido de litio (47,0 mL) a una solución de 4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato (200 mg) en THF (4 mL), el resultado se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se estableció un pH del residuo obtenido hasta pH 5 mediante el uso de ácido clorhídrico 1 M y se llevó a cabo la extracción del mismo mediante diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (110 mg).

Ejemplo 229

Ácido 4-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico

A) (2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metanol

Mediante el uso de 2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehída, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa A del Ejemplo 97.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 287,2.

B) 4-(bromometil)-2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenilo

Mediante el uso de (2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metanol se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa K del Ejemplo 228.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,70-0,74 (2H, m), 0,75-0,78 (2H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,00 Hz), 1,55-1,60 (1H, m), 3,95 (2H, q, J = 6,93 Hz), 4,47 (2H, s), 6,54 (1H, s), 6,79 (1H, s), 7,18-7,25 (2H, t, J = 8,72 Hz), 7,23-7,26 (2H, m).

C) 4-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 7-(4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]hept-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 4-(bromometil)-2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenilo, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa L del Ejemplo 228.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 533,2.

D)

Ácido 4-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico

Mediante el uso de 4-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa M del Ejemplo 228.

Ejemplo 230

Ácido 4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

A) 2,5-dioxobiciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato de dimetilo

Se agregó hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite, 2,10 g) a una solución de 2,5-dioxociclohexano-l,4-dicarboxilato de dimetilo (5,00 g) (8 mL) con enfriamiento de hielo, el resultado se agitó durante 4 horas a 130 ºC y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó dibromoetano (188 mL) al residuo obtenido al residuo obtenido, mientras que el resultado se calentó hasta reflujo, se le agregó adicionalmente dibromoetano (188 mL) y el resultado se agitó hasta reflujo durante 72 horas. La mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida, se agregó diclorometano al residuo obtenido, el resultado se filtró y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se lavó de forma secuencial con hexano y etanol, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,20 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,08-2,15 (2H, m), 2,46-2,55 (2H, m), 2,69-2,75 (2H, m), 3,04-3,09 (2H, m), 3,79 (**6**H, s).

B) 1'H,4'H-dispiro[l,3-ditiolano-2,2'-biciclo[2.2.2]octano-5',2"-[1,3]ditiolano]-1',4'-dicarboxilato de dimetilo

Se agregó una solución de 2,5-dioxobiciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (500 mg) y etanoditiol (0,82 mL) en cloroformo (20 mL) en gotas a una solución de un complejo de dietiléter de trifluoro de boro (1,17 mL) en cloroformo (50 mL) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó adicionalmente con una solución de sodio acuosa 2 M, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,64 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,93-1,97 (2H, m), 2,48-2,51 (2H, m), 2,84-2,88 (2H, m), 2,97-3,03 (4H, m), 3,27-3,36 (**6**H, m), 3,67 (6H, s).

C) Biciclo[2,2,2]octano-1,4-dicarboxilato de dimetilo

Se agregó una solución de 1H,4H-dispiro[1,3-ditiolano-2,2'-biciclo[2.2.2]octano-5',2"-[1,3]ditiolano]-1',4'-dicarboxilato de dimetilo (9,00 g) en etanol (50 mL) a una suspensión de níquel de Raney (65,0 g) en etanol (125 mL) y el resultado se calentó hasta reflujo durante 24 horas en una atmósfera de argón. Luego de que la mezcla de reacción se filtró mediante celite, níquel Raney (65,0 mL) al filtrado y el resultado se calentó hasta reflujo durante 24 horas. Luego de que la mezcla de reacción se filtró mediante celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,80 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,79 (12H, s), 3,63 (6H, s).

D) Ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.22]octano-1-carboxílico

Mediante el uso de biciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato de dimetilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 228.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,69 (12H, s), 3,56 (3H, s), 12,07 (1H, s).

E) 4-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo

Mediante el uso de ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 228.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,31-1,35 (6H, m), 1,64-1,68 (6H, m), 3,02 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,55 (3H, s), 4,35 (1H, t, J = 5,4 Hz).

F) 4-formilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 4-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar que en la Etapa F del Ejemplo 228.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,56-1,60 (6H, m), 1,71-1,75 (6H, m), 3,58 (3H, s), 9,41 (1H, s).

G) 4-((E)-(hidroxiimino)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 4-formilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar que en la Etapa G del Ejemplo 228.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,54-1,58 (6H, m), 1,69-1,73 (6H, m), 3,56 (3H, s), 7,14 (1H,s), 10,43 (1H, s).

H) 4-((Z)-cloro(hidroxiimino)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 4-((E)-(hidroxiimino)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del

título de forma similar que en la Etapa H del Ejemplo 228.

^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 1,69-1,1,75 (12H, m), 3,56 (3H, s), 11,05 (1H,s).

I) 7-(4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]oct-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo

Mediante el uso de 3-metilenoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-((Z)-cloro(hidroxiimino)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar que en la Etapa I del Ejemplo 228.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (9H, s), 1,64-1,73 (6H, m), 1,81-1,85 (6H, m), 3,1 (2H, s), 3,62 (3H, s), 3,92 (2H, d, J = 9,72 Hz), 4,19 (2H, d, J = 9,72).

J) 4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 7-(4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]oct-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 4-(bromometil)-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenilo, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa L del Ejemplo 228.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (6H, t, J = 6,96 Hz), 1,70-1,74 (6H, m), 1,82-1,85 (6H, m), 3,16 (2H, s), 3,37 (2H, d, J = 8,56 Hz), 3,48 (2H, d, J = 8,56 Hz), 3,64 (5H, s), 3,94 (4H, q,J = 6,92 Hz), 6,52 (2H, s), 7,03 (2H, t, J = 8,72 Hz), 7,29-7,32 (2H, m).

K)

Ácido 4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

Mediante el uso de 4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa M del Ejemplo 228.

Ejemplo 231

Ácido 4-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

A)

4-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 6-(4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]oct-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 4-(bromometil)-2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenilo, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa L del Ejemplo 228.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,58-0,62 (2H, m), 0,70-0,73 (2H, m), 1,17 (3H, t, J = 6,92 Hz), 1,55-1,57 (1H, m), 1,70-1,73 (6H, m), 1,81-1,85 (6H, m), 3,15 (2H, s), 3,35 (2H, d, J = 8,76 Hz), 3,45 (2H, d,J = 8,76 Hz), 3,61 (2H, s), 3,64 (3H, s), 3,90 (2H, q,J = 6,96 Hz), 6,39 (1H, s), 6,68 (1H, s), 7,06 (2H, t, J = 8,72 Hz), 7,22-7,25 (2H, m).

B)

Ácido 4-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

Mediante el uso 4-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar a la Etapa M del Ejemplo 228.

Ejemplo 232 (Igual a 1G)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-5-etil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-vinilbifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)bifenil-4-carboxilato de metilo y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 23.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 0,62-0,74 (2H, m), 0,80-0,93 (2H, m), 1,74-1,87 (1H, m), 3,84 (3H, s), 5,19-5,42 (1H, m), 5,79 (1H, dd, J= 17,6,1,0 Hz), 7,22-7,40 (4H, m), 7,47-7,58 (3H, m).

B) 2-ciclopropil-5-etil-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-vinilbifenil-4-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 7, Etapa E del Ejemplo 16 y la Etapa H del Ejemplo 210.

MS (ESI+): $(M+H)^+$269,2.

C) 1-(2-((2-ciclopropil-5-etil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-5-etil-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 534,2.

D)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-5-etil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-ciclopropil-5-etil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 233

Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-3-ciclopropil-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-etoxi-5-hidroxi-4-yodobenzoato de etilo

Se agregó hidruro de sodio (dispersión de 60 % de aceite, 3.99 g) a una solución de 3,5-dihidroxi-4-yodobenzoato de etilo (15,0 g) en DMF (100 mL) y el resultado se agitó durante 30 minutos a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó yodoetano (4,09 mL) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (7.59 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,16 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,59 (lH, s), 7,02 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,31 (1H, d, J = 1,7 Hz).

B) 3-(benciloxi)-5-etoxi-4-yodobenzoato de etilo

Se agregó bencilbromuro (2,95 mL) a una suspensión de 3-etoxi-5-hidroxi-4-yodobenzoato de etilo (7,59 g), carbonato de potasio (4,68 g) en DMF (200 mL) y el resultado se agitó durante 2 horas a 60 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó agua y se llevó a cabo la extracción mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (7,09 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,51 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 7,14 (lH, d, J = 1,4 Hz), 7,20 (lH, d, J = 1,4 Hz), 7,31 -7,46 (3H, m), 7,54 (2H, d, J = 7,2 Hz).

C) 3-(benciloxi)-4-ciclobutil-5-etoxibenzoato de etilo

Luego de que se agregara una cantidad catalítica de yoduro a una mezcla de magnesio (10,8 g) y THF (180 mL), una solución de ciclobutilbromuro (30,0 g) en THF (90 mL) se le agregó lentamente a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se agregó una solución de bromuro de cinc (50,0 g) en THF (120 mL) a la mezcla de reacción a 0 ºC y el resultado se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se agregó un reactivo de cinc (140 mL) preparado con anterioridad a una mezcla de 3-(benciloxi)-5-etoxi-4-yodobenzoato de etilo (10,0 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (644 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (482 mg) y DMF (100 mL), y el resultado se agitó durante 16 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Luego de que se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se le agregó acetato de etilo y el

resultado se filtró mediante el uso de celite. El filtrado se lavó con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,50 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 355.

D) 4-ciclobutil-3-etoxi-5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de etilo

Se agregó paladio sobre carbón al 10 % (2,55 g) a una mezcla de 3-(benciloxi)-4-ciclobutil-5-etoxibenzoato de etilo (8,50 g) y metanol (100 mL) y el resultado se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Luego de que la mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite, el filtrado se concentró. Se agregó trietilamina (6,1 mL) a una mezcla del residuo obtenido y diclorometano (60 mL), el resultado se agitó durante 20 minutos a 0 ºC. Se agregó anhídrido de trifluorometanosulfónico (5,56 mL) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma tres veces mediante el uso de diclorometano. La capa orgánica recolectada se lavó con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (6,00 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 397.

E) 4-ciclobutil-3-ciclopropil-5-etoxibenzaldehído

Mediante el uso de 4-ciclobutil-3-etoxi-5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 23, Etapa E del Ejemplo 16 y la Etapa H del Ejemplo 210.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 245.

F) 1-(2-(4-ciclobutil-3-ciclopropil-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-**7**-il**)**-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 4-ciclobutil-3-ciclopropil-5-etoxibenzaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 510,5.

G)

Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-3-ciclopropil-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilico

Mediante el uso 1-(2'(4-ciclobutil-3-ciclopropil-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 234

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-3',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3',4'-difluoro-3-metiloxibifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído y ácido (3,4-difluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa D del Ejemplo 23.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,04 (3H, s), 7,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,52-7,64 (1H, m), 7,66-7,73 (1H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,92-8,03 (1H, m), 10,37 (1H,s).

B) 2-bromo-3',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 3',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 114.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,97 (3H, s), 7,25-7,41 (2H, m), 7,52-7,71 (2H, m), 7,91 (1H,s), 10,30 (1H,s).

C) 2-ciclopropil-3',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2-bromo-3',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído y ácido ciclipropil borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa D del Ejemplo 23.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,52-0,60 (2H, m), 0,75-0,85 (2H, m), 1,72-1,84 (1H, m), 3,93 (3H, s), 7,08 (1H, s), 7,32-7,69 (3H, m), 7,76-7,85 (1H, m), 10,33 (1H, s).

D) 1-(2-((2-ciclopropil-3',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-3',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 554,1.

E) Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-3',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-ciclopropil-3',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 235

1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-etoxi-4-yodobenzoato de metilo

Mediante 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo y yodoetano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 1.

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,77 (3H, s), 4,10 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,39 (2H, d, J = 0,5 Hz), 7,47 (1H, s).

B) 3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 2-etoxi-4-yodobenzoato de metilo y ácido (2,4-difluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la Etapa D del Ejemplo 23.

MS (ESI+): $[M+H]^+$293.2

C) 2-bromo-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 114.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,82 (3H, s), 4,12 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,15-7,28 (2H, m), 7,35-7,52 (2H, m), 7,92 (1H, s).

D) 2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 2-bromo-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar que en la Etapa D del Ejemplo 23.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,47-0,56 (2H, m), 0,68-0,77 (2H, m), 1,29 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,52-1,63 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,07 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,94 (1H, s), 7,17-7,26 (2H, m), 7,32-7,53 (2H,m).

E) 2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato, de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 16 y la Etapa H del Ejemplo 210.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,47-0,57 (2H, m), 0,69-0,79 (2H, m), 1,37 (3H, U = 6,9 Hz), 1,52-1,64 (1H, m), 4,18 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,06 (1H, s), 7,19-7,33 (2H, m), 7,36-7,55 (2H,m), 10,37 (1H,s)

F) 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 568,3.

G)

1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 236

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-etoxi-4-yodobenzoato de metilo

Mediante 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo y yodoetano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,87 (3H, s), 4,09 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,28-7,34 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz).

B) 3-etoxi-2'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 2-etoxi-4-yodobenzoato de metilo y ácido (2-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la Etapa E del Ejemplo 43.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 275,2.

C) 2-bromo-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 3-etoxi-2'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 114.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,91 (3H, s), 4,10 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,92 (1H, s), 7,13-7,33 (3H, m), 7,36-7,47 (1H, m), 8,07 (1H, s).

D) (2-ciclopropil-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metanol

Mediante el uso de 2-bromo-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo y ácido ciclopropil borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 23 y la Etapa E del Ejemplo 16.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,52-0,60 (2H, m), 0,67-0,76 (2H, m), 1,42 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,62-1,75 (1H, m), 2,41 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,70 (2H, d, J = 6,5 Hz), 6,73 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,10-7,23 (2H, m), 7,28-7,40 (2H, m).

E) 2-ciclopropil-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de (2-ciclopropil-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metanol se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa H del Ejemplo 210.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 285,2.

F) 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-2-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 550,5.

G)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 237

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',6'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-etoxi-4-yodobenzoato de metilo

Mediante 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo y yodoetano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,87 (3H, s), 4,09 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,28 7,34 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz).

B) 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

Mediante el uso de 2-etoxi-4-yodobenzoato de metilo, bis(pincolato)diboro y acetato de potasio en lugar de fluoruro de cesio, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa D del Ejemplo 43.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 307,3.

C) 3-etoxi-2',6'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo y 1,3-difluoro-2-yodobenceno se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 43.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 293,2.

D) 2-bromo-5-etoxI-2',6'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 3-etoxi-2',6'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar que en la Etapa B del Ejemplo 114.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 4,10 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,91 (1H, s), 6,96-7,05 (2H, m), 7,33-7,45 (1H, m), 8,08 (1H, s).

E) (2-ciclopropil-5-etoxi-2',6'-difluorobifenil-4-il)metanol

Mediante el uso de 2-bromo-5-etoxi-2',6'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo y ácido ciclopropil borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 23 y la Etapa E del Ejemplo 16.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,50-0,59 (2H, m), 0,64-0,72 (2H, m), 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,59-1,67 (1H, m), 2,40 (1H, t, J = 6,5 Hz), 4,06 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,70 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,72 (1H, s), 6,94-7,02 (3H, m), 7,27-7,39 (1H, m).

F) 2-ciclopropil-5-etoxi-2',6'-difluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de (2-ciclopropil-5-etoxi-2',6'-difluorobifenil-4-il)metanol se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa H del Ejemplo 210.

MS(ESI+): $[M+H]^+$ 303,2.

G)

1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi2',6'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-ciclopropil-5-etoxi-2',6'-difluorobifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS(ESI+):$[M+H]^+$568.5.

H)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',6'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-ciclopropil-5-etil-2',6'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 238

Ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4'-fluoro-3-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregó acetato de paladio(II) (2,02 g) a una mezcla de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo (25,0 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (18,9 g), triciclohexilfosfina (solución de tolueno al 20 %, 31,9 mL) y fosfato de tripotasio (57.3 g) en tolueno (250 mL) y el resultado se calentó y se agitó durante la noche a 90 ºC. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó mediante el uso de acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tolueno, se le agregó carbono activado, el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se filtró. Luego de que el filtrado se concentró bajo presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en metanol. Se calentó hasta reflujo durante 30 minutos y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se recolectaron mediante filtración, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (23,0 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,92 (3H, s), 7,11-7,50 (4H, m), 7,64-8,03 (3H, m), 10,60 (1H, s).

B) 2-bromo-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregó bromo (14,8 g) a una solución de 4'-fluoro-3-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo (21,7 g) en acetato de etilo (420 mL) en el intervalo de 40 ºC a 55 ºC, y el resultado se agitó durante 1 hora a 50 ºC. Se le agregó bromo (2,11 g) adicionalmente, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Luego de que la mezcla de reacción se filtró, se agregó una solución de tiosulfato de sodio acuoso al filtrado y se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó de forma secuencial con una solución de tiosulfato de sodio y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (metanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (16,7 g).

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3,90 (3H, s), 7,01 (IH, s), 7,25-7,37 (2H, m), 7,42-7,53 (2H, m), 8,00 (1H, s), 10,53 (1H, brs).

C) 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,86 g) a una mezcla de 2-bromo-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4'-carboxilato de metilo (16,5 g), ácido ciclopropil borónico (6,54 g), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (2,08 g), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (76 mL) y tolueno (150 mL) y el resultado se agitó durante 1 hora a 100 ºC en una atmósfera de argón. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó mediante acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separó. El solvente de la capa orgánica se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice y se cristalizó (metanol), mediante lo cual se obtuvo el compeusto del título (12,7 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,47-0,58 (2H, m), 0,72-0,82 (2H, m), 1,65-1,79 (1H, m), 3,90 (3H, s), 6,82 (1H, s), 7,24-7,35 (2H, m), 7,41 (IH, s), 7,46-7,55 (2H, m), 10,35 (1H, brs).

D) 2-cloro-6-ciclopropil-4-fluoro-3-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregó N-clorosuccinimida (2,08 g) a una solución de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo (3,71 g) en DMF (40 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 4 horas a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción, el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se recolectaron los cristales precipitados mediante filtración, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,82 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,52-0,60 (2H, m), 0,66-0,74 (2H, m), 1,40-1,52 (IH, m), 3,99 (3H, s), 7,12-7,25 (4H,m), 7,40 (1H, s), 11,27 (1H, s).

E) 2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregó yodometano (2,54 g) a una mezcla de 2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo (3,82 g), carbonato de potasio (3,29 g) y DMF (60 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 60 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,79 g).

^{1}H NMR (300 MHz, CDC1$_3$) δ 0,60-0,67 (2H, m), 0,72-0,79 (2H, m), 1,44-1,54 (1H, m), 3,93 (3H, s), 3,94 (3H, s), 7,12-7,26 (4H, m), 7,27 (1H, s).

F) (2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-il)metanol

Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 M, 17 mL) a una solución de 2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo (3,77 g) en THF (60 mL) a 0 ºC. Luego de que se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se le agregó adicionalmente hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 M, 12 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó decahidrato de sulfato de sodio hasta la mezcla de reacción a 0 ºC y el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,45 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,58-0,65 (2H, m), 0,69-0,78 (2H, m), 1,43-1,55 (IH, m), 2,09 (1H, t, J = 6,2 Hz), 3,90 (3H, s), 4,74 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,86 (1H s), 7,10-7,25 (4H, m),

G) 2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó dióxido de manganeso (7,82 g) se agregó a una solución de (2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-il)metanol (3,45 g) en tolueno (60 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que la mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite, se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,19 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,64-0,71 (2H, m), 0,74-0,82 (2H, m), 1,44-1,54 (1H, m), 3,99 (3H, s), 7,14-7,26 (4H, m), 7,34 (IH, s), 10,37 (1H, s).

H) Piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-etilo

Se agregó cloroformiato de bencilo (29,5 mL) a una solución de piperidina-4-carboxilato de etilo (25,0 g) y diisopropiletilamina (55,5 mL) en THF (150 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 2 horas a 0 ºC. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa, ácido clorhídrico 1 M y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (30,1 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,58-1,73 (2H, m), 1,88 (2H, brs), 2,38-2,52 (IH, m), 2,93 (2H, t, J = 11,6 Hz), 4,01-4,19 (4H, m), 5,13 (2H, s), 7,27-7,40 (5H, m).

I) 4-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 4-etilo de 1-bencilo

Se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (solución de THF 1,0 M, 233 mL) a una solución de piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-etilo (40,0 g) en THF (160 mL) a -40 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -40 ºC, se le agregó yodoetano (39,0 g) y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite y la capa orgánica del filtrado se separó. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (34,0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,31-1,44 (2H, m), 2,08 (2H, d, J = 13,2 Hz), 2,99-3,13 (2H, m), 3,86 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,12 (2H, s), 7,28-7,39 (5H, m).

J) 4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó hidróxido de paladio al 20 % (50 % de contenido de agua, 4,00 g) a una solución de 4-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencil de 4-etilo (34,0 g) en metanol (340 mL) y el resultado se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Luego de que se retiró el catalizador mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (19,0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,31-1,42 (2H, m), 2,08 (2H, d, J= 13,6 Hz), 2,62-2,74 (2H, m), 2,87-2,96 (2H, m), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz).

K) 3-metilenoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se agregó terc-butóxido de potasio (13,3 g) a una mezcla de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (38,7 g) y THF (150 mL) a 0 ºC, el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (16,9 g) en THF (50 mL) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 2 horas a 50 ºC. Luego de que se agregara agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en una solución en la que el acetato de etilo y hexano se mezclan a una relación de 1:3, el resultado se filtró mediante el uso de celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (10,9 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,45 (9H, s), 4,464,51 (4H, m), 4,96-5,02 (2H, m).

L) 7-bromo-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo

Se agregó carbonato de hidrógeno (101 g) a una mezcla de 3-metilenoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (20.4 g), bromuro hidroxicarbonimídico (48,8 g) y acetato de etilo (400 mL), el resultado se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 4 horas a 50 ºC. Luego de que se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (27,8 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (9H, s), 3,44 (2H, s), 4,02-4,07 (2H, m), 4,264,32 (2H, m).

M) 7-(4-(etoxicarbonil)4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo

Se agregaron 7-bromo-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (18,0 g), 4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (14,8 g) y carbonato de sodio (19,7 g) a DMF (90 mL) y el resultado se agitó durante la noche a 130 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (18,1 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (3H, s), 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,31-1,46 (11H, m), 1,93 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,87 (2H, t, J = 10,4 Hz), 3,23-3,36 (4H, m), 3,88 (2H, d, J = 9,3 Hz), 4,02 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,11 (2H, q,J = 6,9 Hz).

N) 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (3,23 g) y ácido fórmico (50 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (3,59 g) a una mezcla del residuo obtenido, 2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (2,84 g) y THF (50 mL) y el resultado se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (4,39 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,55-0,61 (2H, m), 0,67-0,76 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40-1,53 (3H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,91-3,03 (2H, m), 3,25 (2H, s), 3,34-3,43 (4H, m), 3,52-3,57 (2H, m), 3,71 (2H, s), 3,84 (3H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,78 (1H, s), 7,09-7,25 (4H, m).

O)

Ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 M (20 mL) de 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (4,38 g) en etanol (50 mL) a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. Se recolectó el sólido obtenido mediante filtración y se

disolvió en etanol. Después de filtrar la solución obtenida, el filtrado se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó adicionalmente (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,03 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,54-0,62 (2H, m), 0,66-0,74 (2H, m), 1,14 (3H, s), 1,31-1,48 (3H, m), 1,91 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,82-2,95 (2H, m), 3,19 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,25-3,35 (4H, m), 3,47 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,63 (2H, s), 3,76 (3H, s), 6,87 (1H, s), 7,25-7,32 (4H,m).

Ejemplo 239

Ácido 1-(2-((2'-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Se agitó una mezcla de 2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-hidroxibifenil-4-carboxilato (1,33 g), yodoetano (1,29 g), carbonato de potasio (1,15 g) y DMF (10 mL) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó de forma secuencial con una solución salina saturada y agua, y el solvente se retiró mediante destilación. El residuo obtenido se cristalizó mediante el uso de metanol/agua (12 mL a 1,0 mL), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,20 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO,d_6) δ 0.58,0.77 (4H, m), 1.32 (3H,t, J = 6.9Hz), 1.38,1.49 (IH, m), 3.86 (3H, s), 4.02 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.23 (IH, s), 7.28,7.38 (4H, m).

B) 2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 M, 6,88 mL) en gotas a una solución de 2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (1,20 g) (20 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se le agregó decahidrato de sulfato de sodio y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego de que se filtró mediante el uso de celite, la mezcla de reacción, se concentró el filtrado bajo presión reducida. Luego de que el residuo obtenido se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice, se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se agregó dióxido de manganeso (2,99 g) a una solución del residuo obtenido en THF (30 mL), y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se filtró mediante celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtiene el compuesto del título (760 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.60-0,80 (4H, m), 1,35-1,51 (4H, m), 4,13 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,26-7,39 (5H, m), 10,26 (1H, s).

C) 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (407 mg) a ácido fórmico (2,0 mL), el resultado se agitó durante 1 hora a 70 ºC y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (339 mg) a una solución del residuo obtenido y 2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído (340 mg) en THF (10 mL) y el resultado se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (610 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 584,5.

D)

Ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (3,6 mL) a una solución de 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (600 mg) en etanol (7,0 mL), y el resultado se agitó durante 2 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, se agitó durante 30 minutos y luego los cristales precipitados se recolectaron mediante filtración. El residuo obtenido se recristalizó (etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (441 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,53-0,62 (2H, m), 0,65-0,75 (2H, m), 1,14 (3H, s), 1,30-1,47 (6H, m), 1,90 (2H, d, J

= 13,8 Hz), 2,88 (2H, t, J = 10,2 Hz), 3,19 (2H, d, J = 8,1 Hz), 3,23-3,40 (4H, m), 3,46 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,62 (2H, s), 3,95 (2H, q, J = 6,8 Hz), 6,86 (1H, s), 7,24-7,33 (4H,m).

Ejemplo 240

Ácido 1-(2-((2-bromo-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-bromo-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante el uso de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 114.

MS (ESI+): $[M+H]^+$365,1, 367,1.

B) 2-bromo-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante 2-bromo-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo y yodoetano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,58-0,74 (4H, m), 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,38-1,47 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,00 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,19-7,40 (5H, m).

C) 2-bromo-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2-bromo-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 16 y la Etapa H del Ejemplo 210.

MS (ESI+): $[M+H]^+$363,1, 365,1.

D) 1-(2-((2-bromo-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-bromo-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$628,1, 630,1.

E)

1-(2-((2-bromo-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorofenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-bromo-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 241

Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

Se agitó una mezcla de 2-bromo-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (1,12 g), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno (101 mg), tris(dibencilidenoacetono)dipaladio(0) (130 mg), cinc de clorometilo (solución de THF 2 M, 2,14 mL) y THF(20 mL) durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó mediante acetato de etilo y agua, se filtró mediante celite y se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (890 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,51-0,59 (2H, m), 0,61-0,70 (2H, m), 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,35-1,43 (1H, m), 1,90 (3H, s), 3,80-3,93 (5H, m), 7,11 (1H, s), 7,22-7,36 (4H, m).

B) 6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluoro-2-metilbifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 6-ciclopropil-3-etoxi-4'fluoro-2-metilbifenil-4-carboxilato, de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 16 y la Etapa H del Ejemplo 210.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,54-0,62 (2H, m), 0,64-0,73 (2H, m), 1,33-1,45 (4H, m), 1,93 (3H, s), 3,98 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,19 (1H, s), 7,23-7,39 (4H, m), 10,27 (1H, s).

C) 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluoro-2-metilbifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 564,2.

D)

Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 242

Ácido 1-(2-((2-ciano-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 6-ciclopropil-4'-fluoro-3-hidroxi-2-yodobifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregó N-yodosuccinimida (22,0 g) a una solución de 2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo (7,00 g) en DMF (56 mL) a 30 ºC y el resultado se agitó durante 2 horas a 40 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se llevó la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y una solución de tiosulfato de sodio saturada acuosa, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión. Se le agregó metanol al residuo obtenido y se recolectaron los cristales precipitados mediante filtración mediante lo cual se obtuvieron el compuesto del título (4,40 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 413,1.

B) 6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluoro-2-yodobifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante 6-ciclopropil-4'-fluoro-3-hidroxi-2-yodobifenil-4-carboxilato de metilo y yodoetano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,52-0,75 (4H, m), 1,29-1,49 (4H, m), 3,86 (3H, s), 3,96 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,15-7,41 (5H, m).

C) 6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluoro-2-yodobifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluoro-2-yodobifenil-4-carboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa E y Etapa G del Ejemplo 238.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,58-0,76 (4H, m), 1,40-1,49 (4H, m), 3,98-4,10 (2H, m), 7,51-7,28 (2H, m), 7,29-7,39 (3H, m), 10,21 (IH, s).

D) 2-(6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluoro-2-yodobifenil-4-il)-1,3-dioxolano

Se calentó una mezcla de monohidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (362 mg), etilenglicol (2,95 g), 6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluoro-2-yodobifenil-4-carbaldehído (3,90 g) y tolueno (80 mL) hasta reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC, se le agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. Luego de que se lavó la capa orgánica obtenida con agua, se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Luego de que el residuo obtenido se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH), se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se agregó agua/etanol (5:1,25 mL) al residuo obtenido, el resultado se agitó durante 30 minutos y luego se recolectaron los cristales precipitados mediante filtración, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,86 g).

MS (ESI+): [M+H]+ 455,2.

E) 6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluoro-4-formilbifenil-2-carbonitrilo

Se agitó una mezcla de cianuro de cinc (775 mg), tetrakistrifenilfosfina paladio (382 mg), 2-(6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fiuoro-2-yodobifenil-4-il)-1,3-dioxolano (1,50 g) y DMF (10 mL) durante 24 horas a 90 ºC. La mezcla de reacción se

enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. Se filtró mediante el uso de celite y se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Luego de mezclar el producto purificado obtenido, se agitaron ácido clorhídrico 6 M (2,5 mL) y THF (5,0 mL) durante 30 minutos a temperatura ambiente, se neutralizó con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa. Se llevó a cabo la extracción de la mezcla de reacción mediante acetato de etilo, se lavó una capa orgánica obtenida con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (891 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 310,2.

F) 1-(2-((2-ciano-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluoro-4-formilbifenil-2-carbonitrilo, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS(ESI+):[M+H]+ 575,5.

G)

Ácido 1-(2-((2-ciano-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metopiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-ciano-6-ciclopropil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 243

Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregó n-butil litio (solución de hexano 1,6 M, 3,7 mL) en gotas a una solución de 2-(6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluoro-2-yodobifenil-4-il)-1,3-dioxolano (1.80 g) en THF (20 mL) a -78 ºC en una atmósfera de argón, el resultado se agitó durante 1 hora a la misma temperatura y se le agregó una solución de N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (2,50 g) en THF (15 mL) en gotas. La temperatura de la mezcla de reacción se entibió hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se vertió en agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo). Se agregó etanol/agua (4:1, 10 mL) al producto purificado obtenido y se recolectaron los cristales precipitados mediante filtración. Luego de que el filtrado se concentró bajo presión reducida, se le agregaron THF (10 mL) y ácido clorhídrico **6** M (2,0 mL) y el resultado se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se neutralizó con una solución de sodio saturada acuosa, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (400 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 303,2.

B) 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 568,5.

C) Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-

metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 244

Ácido ((2-ciclopropil-3,4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzaldehído

Se agregó una solución de metóxido de sodio (870 mg) en metanol (50 mL) en gotas a una solución de 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (3,56 g) en metanol (20 mL) a -18 ºC. La temperatura de la mezcla de reacción se entibió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción, se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida, se diluyó el resultado mediante acetato de etilo y agua, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,00 g).

MS (ESI+): $(M+H)^+$ 233,1,235,1.

B) 3,4'-difluoro-5 -metoxibifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 4-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzaldehído y ácido (4-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa D del Ejemplo 16.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,01 (3H, s), 6,84-6,97 (2H, m), 7,12-7,21 (2H, m), 7,53-7,61 (2H, m), 10,44 (1H, d, J = 0,8 Hz).

C) 2-bromo-3,4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 3,4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa B del Ejemplo 114.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,95 (3H, s), 6,76 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,12-7,22 (2H, m), 7,34-7,46 (2H, m), 10,42 (1H, d, J = 1,2 Hz).

D) 2-ciclopropil-3,4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 2-bromo-3,4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído y ácido ciclipropil borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa D del Ejemplo 23.

MS (ESI+): [M+H]+ 289,2.

E) 1-(2-((2-ciclopropil-3,4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílato de terc-butilo y 2-ciclopropil-3,4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 554,5.

F)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-3,4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-ciclopropil-3,4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 245

Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-(benciloxi)-4-ciclobutilbenzoato de metilo

Se agregaron yoduro (40 mg) y 1,2-dibromoetano (0,5 mL) a una mezcla de magnesio (11,8 g) y dietiléter anhidro (250 mL), se le agregó lentamente bromociclobutano (44,0 g) y el resultado se agitó durante 2 horas a 40 ºC. Se agregó una solución de cloruro de cinc (54 g) preparada a 160 ºC en un alto vacío en THF (450 mL) a la mezcla de

reacción a 0 ºC y el resultado se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se desgasificó una mezcla de 2-(benciloxi)-4-yodobenzoato de metilo (20 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (4,97 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (3,14 g) y THF (500 mL) en un flujo de argón, el reactivo de cinc (350 mL) preparado con anterioridad se le agregó y el resultado se agitó durante la noche a 60 ºC. La mezcla de reacción se filtró mediante celite. El solvente se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido y se llevó a cabo la extracción tres veces mediante un acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (9,5 g).

MS (ESI+): [M+H]+ 297,3.

B) 2-(benciloxi)-5-bromo-4-ciclobutilbenzoato de metilo

Luego se agregó el carbonato de sodio (7,51 g) a una solución de 2-(benciloxi)-4-ciclobutilbenzoato de metilo (14 g) en diclorometano (150 mL), se le agregó lentamente una solución de bromo (3,17 mL) en diclorometano (25 mL) a 10 ºC, y el resultado se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma dos veces mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó de forma secuencial con una solución de sulfito de hidrógeno de sodio acuoso saturado y una solución salina saturada se secó en sulfato de sodio y luego el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (12,2 g).

MS (ESI+): [M+H]+ 375,1, 377,2.

C) 2-(benciloxi)-4-ciclobutil-5-ciclopropilbenzoato de metilo

Se agregó ácido ciclopropil borónico (6,18 g) y carbonato de sodio (15,3 g) a una mezcla de 2-(benciloxi)-5-bromo-4-ciclobutilbenzoato de metilo (13,5 g) en tolueno (240 mL) y agua (60 mL) y el resultado se desgasificó durante 20 minutos bajo un flujo de argón. Se agregó lentamente tris(dibencildenoacetona)dipaladio(0) (6,25 g) y diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (2,80 g) y el resultado se desgasificó durante 5 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a 100 ºC. La mezcla de reacción se filtró mediante celite y el celite se lavó con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica combinada secuencialmente con agua y una solución salina saturada, y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (8,5 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 337,3.

D) 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo

Luego de una solución de 2-(benciloxi)-4-ciclobutil-5-ciclopropilbenzoato de metilo (8,5 g) en metanol (100 mL) se desgasificó durante 20 minutos bajo un flujo de nitrógeno, se le agregó paladio sobre carbón al 10 % (55 % de contenido de agua, 1,1 g) y el resultado se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (6,0 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 247,2.

E) 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-metoxibenzoato de metilo

Se le agregaron carbonato de cesio (7,93 g) y yodometano (1,1 mL) a una solución de 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo (3,0 g) en DMF (50 mL) en un enfriamiento de hielo y el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó mediante agua y se llevó a cabo la extracción de la misma dos veces mediante acetato de etilo. La capa orgánica combinada obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,0 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 261,3.

F) 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-metoxibenzaldehído

Se agregó hidruro de aluminio litio (solución de THF 1 M, 13,8 mL) a una solución de 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-metoxibenzoato de metilo (3,0 g) en THF (30 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución de sulfato de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción a 0 ºC y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó dióxido de manganeso (8,99 g) poco a poco a una

solución del residuo obtenido en acetona (50 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró mediante celite y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2.1 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 231,2.

G) 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-metoxibenzaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 496,5.

H) Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 246

Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibenil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

A) 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo

Se le agregaron carbonato de cesio (7,93 g) y 2-yodopropano (2,62 mL) a una solución de 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo (3,0 g) en DMF (50 mL) en un enfriamiento de hielo y el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó mediante agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,2 g).

MS (ESI+): [M+H]+ 289,3.

B) 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibenzaldehído

Se agregó hidruro de litio aluminio (solución de THF 1 M, 12,5 mL) a una solución de 4-ciclobutil-5-cilopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo (3,0 g) en THF (30 mL) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución de sulfato de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción a 0 ºC y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se agregó dióxido de manganeso (8,36 g) poco a poco a una solución del residuo obtenido en acetona (50 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró mediante celite y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2.2 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,58-0,63 (2H, m), 0,84-0,88 (2H, m), 1,39 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,71-1,77 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,02-2,18 (3H, m), 2,38-2,44 (2H, m), 3,91-3,96 (1H, m), 4,65-4,71 (1H, m), 6,86 (1H, s), 7,43 (1H, s), 10,38 (1H, s).

C)

1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 4-ciclobutil-5-ciclopropil-5-isopropoxibenzaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS(ESI+):$[M+H]^+$510,4.

D)

Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibenil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-piperidina-4-

carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 247

Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

A) 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibenzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 496,5.

B)

Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etiloxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-piperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma 2.2.

Ejemplo 248

Ácido 1-(2-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-yodo-2-isopropoxibenzoato de metilo

Se agregó yodopropano (6,42 g) a una mezcla de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo (7,00 g), carbonato de potasio (6,96 g) y DMF (100 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 2 días a 70 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (7,92 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,86 (3H, s), 4,49-4,63 (1H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,5 Hz).

B) 4-ciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo

Se agregaron ácido ciclopropil borónico (3,19 g), solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (37 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,59 g) y diciclo(2',6'-dimetoxibifenil)fosfina (1,52 g) a una solución de 4-yodo-2-isopropoxibenzoato (7,92 g) en tolueno (100 mL) a temperatura ambiente se agitó durante 15 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (5,43 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,70-0,76 (2H, m), 0,98-1,05 (2H, m), 1,36 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,82-1,93 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,49-4,63 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J = 8,1,1,6 Hz), 6,69 (1H, d, J =1,5 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,1 Hz).

C) 5-bromo-4-ciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo

Se agregó 1,3-dibromo-1,3,5-triazina-2,4,6-triona (3,99 g) a una solución de 4-ciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo (5,43 g) en DMF (80 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 1 hora a 90 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó una solución de tiosulfato de sodio acuoso a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (6,89 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,65-0,72 (2H, m), 1,04-1,11 (2H, m), 1,34 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,12-2,23 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,42-4,56 (1H, m), 6,50 (1H, s), 7,96 (1H, s).

D) 4,5-diciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo

Se agregaron ácido ciclopropil borónico (2,83 g), solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (33 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,41 g) y diciclo(2',6'-dimetoxibifenil)fosfina (1,36 g) a una solución de 5-

bromo-4-ciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo (6,89 g) en tolueno (100 mL) a temperatura ambiente se agitó durante 15 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (5,90 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,62-0,72 (4H, m), 0,88-0,96 (2H, m), 0,98-1,06 (2H, m), 1,33 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,99-2,11 (1H, m), 2,21-2,32 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,40-4,53 (1H, m), 6,51 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 0,4 Hz).

E) (4,5-diciclopropil-2-isopropoxifenil)metanol

Se agregó una solución de 4,5-diciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo (5,90 g) en THF (15 mL) a una mezcla de hidruro de aluminio de litio (1,71 g) y THF (85 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron, de forma secuencial, agua (1,8 mL), hidróxido de sodio acuoso 1 M (1,8 mL) y agua (5,4 mL) a la mezcla de reacción a 0 ºC, el resultado se filtró mediante celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (5,22 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,59-0,68 (4H, m), 0,86-1,00 (4H, m), 1,33 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,02-2,13 (IH, m), 2,15-2,27 (IH, m), 2,41 (1H, t, J = 6,5 Hz), 4,484,64 (3H, m), 6,49 (1H, s), 6,86 (1H, s).

F) 4,5-diciclopropil-2-isopropoxibenzaldehído

Se agregó el dióxido de manganeso (14,7 g) a una solución de (4,5-diciclopropil-2-isopropoxifenil)metanol (5,22 g) en tolueno (80 mL), y el resultado se agitó durante 1 hora a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite y el filtrado se concentró. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (4,88 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,64-0,76 (4H, m), 0,88-0,96 (2H, m), 1,03-1,11 (2H, m), 1,36 (**6**H, d, J = 6,0 Hz), 1,98-2,09 (1H, m), 2,25-2,37 (1H, m), 4,53-4,66 (1H, m), 6,49 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 0,6 Hz), 10,37 (1H, s).

G)

1-(2-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (419 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 30 minutos a 60 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (466 mg) a una mezcla del residuo obtenido y 4,5-diciloropropil-2-isopropoxibenzaldehído (322 mg) y THF (8 mL), y el resultado se agitó durante 15 horas a la misma temperatura. Se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (496 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,58-0,67 (4H, m), 0,85-0,98 (4H, m), 1,20 (3H, s), 1,23-1,31 (9H, m), 1,39-1,52 (2H, m), 2,00-2,26 (4H, m), 2,89-3,01 (2H, m), 3,25 (2H, s), 3,33-3,43 (4H, m), 3,52 (2H, d, J = 8,7 Hz), 3,61 (2H, s), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,384,53 (1H, m), 6,44 (1H,s), 6,85 (1H,s).

H)

Ácido 1-(2-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (3,1 mL) de 1-(2-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (472 mg) en etanol (8 mL) a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a 80 ºC, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. Se recolectó el sólido obtenido mediante filtración y se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y THF. Luego de que la solución obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó adicionalmente (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (220 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,49-0,58 (2H, m), 0,59-0,67 (2H, m), 0,83-0,97 (4H, m), 1,13 (3H, s), 1,21 (**6**H, d, J = 6,0Hz), 1,30-1,43 (2H,m), 1,90 (2H,d, J= 13,8 Hz), 1,99-2,11 (1H, m), 2,12-2,23 (1H, m), 2,79-2,94 (2H, m), 3,10

(2H, d, J = 7,5 Hz), 3,22-3,34 (4H, m), 3,40 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,46 (2H, s), 4,46-4,58 (1H, m), 6,44 (1H, s), 6,78 (1H, s).

Ejemplo 249

Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibenzaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 524,5.

B)

Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 250

Ácido 1-(2-(4,5-diciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-etoxi-4-yodobenzoato de metilo

Se agregó yodoetano (3,53 g) a una mezcla de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo (4,19 g), carbonato de potasio (4,17 g) y DMF (50 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 1 hora a 70 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (4,52 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,87 (3H, s), 4,09 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,29-7,34 (2H, m), 7,48 (IH, d, J = 8,1 Hz).

B) 4-ciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo

Se agregaron ácido ciclopropil borónico (1,90 g), solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (22 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (944 mg) y diciclo(2',6'-dimetoxibifenil)fosfina (907 mg) a una solución de 2-etoxi-4-yodobenzoato de metilo (4,51 g) en tolueno (80 mL) a temperatura ambiente se agitó durante 18 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,25 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,71-0,78 (2H, m), 0,98-1,06 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,83-1,94 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,11 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 8,1,1,6 Hz), 6,67 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,1 Hz).

C) 5-bromo-4-ciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo

Se agregó 1,3-dibromo-1,3,5-triazina-2,4,6-triona (2,54 g) a una solución de 4-ciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo (3,25 g) en DMF (60 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 1 hora a 90 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó 1,3-dibromo-1,3,5-triazina-2,4,6-triona (423 mg) a la mezcla de reacción, el resultado se agitó durante 30 minutos a 90 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó una solución de tiosulfato de sodio acuoso a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (4,08 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,66-0,74 (2H, m), 1,04-1,12 (2H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,12-2,24 (1H, m), 3,86

(3H, s), 4,06 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,48 (1H, s), 7,97 (1H, s).

D) 4,5-diciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo

Se agregaron ácido ciclopropil borónico (1,76 g), solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (20 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (874 mg) y diciclo(2',6'-dimetoxibifenil)fosfina (840 mg) a una solución de 5-bromo-4-ciclopropilo-2-epoxibenzoato de metilo (4,08 g) en tolueno (70 mL) a temperatura ambiente se agitó durante 18 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,27 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,62-0,73 (4H, m), 0,88-0,96 (2H, m), 0,98-1,06 (2H, m), 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,99-2,10 (1H, m), 2,22-2,33 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,06 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,49 (1H, s), 7,45 (1H, s).

E) (4,5-diciclopropil-2-etoxifenil)metanol

Se agregó una solución de 4,5-diciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo (3,26 g) en THF (15 mL) a una mezcla de hidruro de litio aluminio (998 mg) y THF (65 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron, de forma secuencial, agua (1 mL), hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 mL) y agua (3 mL) a la mezcla de reacción a 0 ºC, el resultado se filtró mediante celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,84 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,59-0,69 (4H, m), 0,86-1,00 (4H, m), 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,02-2,14 (IH, m), 2,17-2,27 (IH, m), 2,35 (IH, t, J = 6,5 Hz), 4,05 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,61 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,47 (1H, s), 6,87 (1H, s).

F) 4,5-dicoclopropil-2-etoxibenzaldehído

Se agregó el dióxido de manganeso (8,50 g) a una solución de (4,5-diciclopropil-2-etoxifenil)metanol (2,84 g) en tolueno (50 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 1 hora a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que la mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite, el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,68 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,63-0,70 (2H, m), 0,71-0,78 (2H, m), 0,89-0,96 (2H, m),1,11 (2H, m), 1,44 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,98-2,10 (1H, m), 2,27-2,37 (1H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,47 (1H, s), 7,47 (1H, s), 10,39 (1H, s).

G)

1-(2-(4,5-diciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (403 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (448 mg) a una mezcla del residuo obtenido y 4,5-diciclopropil-2-etoxibenzaldehído (292 mg) y THF (10 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 16 horas a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (441 mg).

^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,57-0,68 (4H, m), 0,84-0,98 (4H, m), 1,20 (3H, s), 1,23-1,29 (3H, m), 1,34-1,51 (5H, m), 2,01-2,26 (4H, m), 2,89-3,01 (2H, m), 3,25 (2H, s), 3,32-3,42 (4H, m), 3,48-3,54 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,97 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,43 (1H, s), 6,84 (1H, s).

H)

Ácido 1-(2-(4,5-diciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (3,1 mL) de 1-(2-(4,5-diciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (420 mg) en etanol (8 mL) a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. Se recolectó el sólido obtenido mediante filtración y se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y THF. Luego de que la solución obtenida se secó en sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó

mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó adicionalmente (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (236 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 5 0,50-0,57 (2H, m), 0,61-0,68 (2H, m), 0,85-0,96 (4H, m), 1,13 (3H, s), 1,25-1,42 (5H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,01-2,11 (1H, m), 2,12-2,23 (1H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 3,13 (2H, brs), 3,25-3,34 (4H, m), 3,38-3,52 (4H, m), 3,96 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,43 (1H,s), 6,78 (1H,s).

Ejemplo 251

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-ciclopropil-4-yodo-5-metoxibenzaldehído

Mediante el uso de 3-ciclopropil-5-hidroxi-4-yodobenzaldehído y yodometano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 93.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 303,1.

B) 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-metoxibifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 3-ciclopropil-4-yodo-5-metoxibenzaldehído y ácido (4-fluorofenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa B del Ejemplo 93.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 271,3.

C)

1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílato de terc-butilo y 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-metoxibifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa C del Ejemplo 93.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 536,5.

D)

Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Etapa D de Ejemplo 93.

Ejemplo 252

Ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

A) 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-etilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2'-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 584,5.

B)

Ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 253

Ácido 1-(2-(3-cloro-4,5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-ciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 2-hidroxi-4-yodobenzoato y ácido ciclipropil borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa E del Ejemplo 238.

MS (ESI+): $(M+H]^+$193.2.

B) 5-bromo-4-ciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo

Mediante 4-ciclopropil-2-hidroxibenzoato y bromo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 113.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,70-0,77 (2H, m), 1,04-1,12 (2H, m), 2,12-2,24 (1H, m), 3,94 (3H, s), 6,49 (1H, s), 7,98 (1H, s), 10,57 (1H, s).

C) 5-bromo-4-ciclopropil-2-(metoximetoxi)benzoato de metilo

Mediante el uso de 5-bromo-4-ciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo y cloro(metoxi)metano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 113.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,68-0,75 (2H, m), 1,03-1,12 (2H, m), 2,12-2,23 (IH, m), 3,50 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,19 (2H, s), 6,73 (1H, s), 7,98 (IH, s).

D) 4,5-diciclopropil-2-(metoximetoxi)benzoato de metilo

Mediante el uso de 5-bromo-4-ciclopropil-2-(metoximetoxi)benzoato de metilo y ácido ciclipropil borónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa C del Ejemplo 238.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,63-0,75 (4H, m), 0,89-0,97 (2H, m), 0,98-1,06 (2H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,20-2,32 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,86 (3H, s), 5,18 (2H, s), 6,71 (11H, s), 7,44 (1H, s).

E) 4,5-diciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 4,5-diciclopropil-2-(metoximetoxi)benzoato de metilo, de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 113.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 233,3.

F) 3-cloro-4,5-diciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo

Mediante 4,5-diciclopropil-2-hidroxibenzoato y N-clorosuccinimida, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa D del Ejemplo 238.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,59-0,66 (2H, m), 0,77-0,85 (2H, m), 0,92-1,01 (2H, m), 1,13-1,22 (2H, m), 1,81-1,94 (IH, m), 2,17-2,29 (1H, m), 3,94 (3H, s), 7,33 (1H, s), 11,15 (1H, s).

G) 3-cloro-4,5-diciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 3-cloro-4,5-diciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo y 2-yodopropano, se obtiene el compuesto del título de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 238.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,66-0,72 (2H, m), 0,73-0,79 (2H, m), 0,96-1,04 (2H, m), 1,11-1,20 (2H, m), 1,29 (**6**H, d, J = 6,2 Hz), 1,80-1,91 (1H, m), 2,26-2,37 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,24-4,38 (1H, m), 7,16 (1H, s).

H) (3-cloro-4,5-diciclopropil-2-isopropoxifenil)metanol

Mediante el uso de 3-cloro-4,5-diciclopropil-2-isopropoxibenzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar que en la Etapa F del Ejemplo 238.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,63-0,69 (2H, m), 0,70-0,77 (2H, m), 0,93-1,01 (2H, m), 1,08-1,16 (2H, m), 1,32 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,82 (1H, tt, J = 8,4,5,8 Hz), 2,22 (IH, t, J = 6,1 Hz), 2,26-2,37 (1H, m), 4,46-4,60 (1H, m), 4,65 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,75 (1H, s).

I) 3-cloro-4,5-diciclopropil-2-isopropoxibenzaldehído

Mediante el uso de (3-cloro-4,5-diciclopropil-2-isopropoxifenil)metanol se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa G del Ejemplo 238.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 5 0,65-0,76 (4H, m), 0,98-1,06 (2H, m), 1,14-1,22 (2H, m), 1,29 (**6**H, d, J = 6,1 Hz), 1,88-2,00 (1H, m), 2,29-2,40 (1H, m), 4,34-4,49 (1H, m), 7,18 (1H, s), 10,19 (1H,s).

J)

1-(2-(3-cloro-4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metylpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 3-cloro-4,5-diciclopropil-2-isopropoxibenzaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,60-0,68 (2H, m), 0,69-0,76 (2H, m), 0,92-1,00 (2H, m), 1,05-1,14 (2H, m), 1,20 (3H, s), 1,23-1,31 (9H, m), 1,38-1,52 (2H, m), 1,74-1,85 (1H, m), 2,10 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,24-2,36 (1H, m), 2,90-3,02 (2H, m), 3,22 (2H, s), 3,29-3,42 (4H, m), 3,44-3,50 (2H, m), 3,64 (2H, s), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,36-4,50 (1H, m), 6,72 (1H, s).

K)

Ácido 1-(2-(3-cloro-4,5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-cloro-4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 254

Ácido 1-(2-(3-cloro-4,5-diciclopropil-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-cloro-4,5-diciclopropil-2-metoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 3-cloro-4,5-diciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo y yodometano, se obtiene el compuesto del título de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 238.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,65-0,72 (2H, m), 0,74-0,82 (2H, m), 0,96-1,04 (2H, m), 1,12-1,21 (2H, m), 1,80-1,92 (1H, m), 2,26-2,37 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,22 (1H,s).

B) (3-cloro-4,5-diciclopropil-2-metoxifenil)metanol

Mediante el uso de 3-cloro-4,5-diciclopropil-2-metoxibenzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa F del Ejemplo 238.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,62-0,69 (2H, m), 0,71-0,78 (2H, m), 0,94-1,02 (2H, m), 1,08-1,17 (2H, m), 1,76-1,88 (1H, m), 2,06 (1H, t, J = 6,1 Hz), 2,27-2,38 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,65 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,76 (1H, s).

C) 3-cloro-4,5-diciclopropil-2-metoxibenzaldehído

Mediante el uso de (3-cloro-4,5-diciclopropil-2-metoxifenil)metanol se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa G del Ejemplo 238.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,65-0,77 (4H, m), 0,98-1,06 (2H, m), 1,14-1,23 (2H, m), 1,88-2,00 (1H, m), 2,29-2,41 (1H, m), 3,88 (3H, s), 7,19 (1H, s), 10,17 (1H, s).

D)

1-(2-(3-cloro-4,5-diciclopropil-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 3-cloro-4,5-diciclopropil-2-metoxibenzaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,60-0,66 (2H, m), 0,71-0,77 (2H, m), 0,93-0,99 (2H, m), 1,07-1,14 (2H, m), 1,20 (3H, s), 1,23-1,28 (3H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 1,75-1,84 (1H, m), 2,10 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,25-2,36 (1H, m), 2,91-3,00 (2H, m), 3,22 (2H, s), 3,30-3,41 (4H, m), 3,46-3,51 (2H, m), 3,63 (2H, s), 3,79 (3H, s), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,70 (1H, s).

E)

Ácido 1-(2-(3-cloro-4,5-diciclopropil-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2-(3-cloro-4,5-diciclopropil-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 255

Ácido 1-(2-(3-cloro-4,5-diciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-cloro-4,5-diciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo

Mediante el uso de 3-cloro-4,5-diciclopropil-2-hidroxibenzoato de metilo y yodoetano, se obtiene el compuesto del título de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 238.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,65-0,71 (2H, m), 0,74-0,80 (2H, m), 0,96-1,03 (2H, m), 1,12-1,19 (2H, m), 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,81-1,90 (1H, m), 2,26-2,35 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,04 (2H, q, J = 6,9 Hz), 7,21 (1H, s).

B) (3-cloro-4,5-diciclopropil-2-etoxifenil)metanol

Mediante el uso de 3-cloro-4,5-diciclopropil-2-etoxibenzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar que en la Etapa F del Ejemplo 238.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,62-0,69 (2H, m), 0,71-0,77 (2H, m), 0,93-1,01 (2H, m), 1,08-1,16 (2H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,76-1,88 (1H, m), 2,10 (1H, t, J = 6,2 Hz), 2,26-2,39 (1H, m), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,64 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,75 (1H, s).

C) 3-cloro-4,5-diciclopropil-2-etoxibenzaldehído

Mediante el uso de (3-cloro-4,5-diciclopropil-2-etoxifenil)metanol, se obtuvo el compuesto del título de de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 238.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDC1l_3$) δ 0,68-0,75 (2H, m), 0,77-0,83 (2H, m), 0,98-1,05 (2H, m), 1,16-1,23 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,83-1,93 (1H, m), 2,28-2,37 (1H, m), 4,11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,26 (1H, s), 10,29 (1H, s).

D)

1-(2-(3-cloro-4,5-diciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metylpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 3-cloro-4,5-diciclopropil-2-etoxibenzaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,60-0,67 (2H, m), 0,70-0,77 (2H, m), 0,92-0,99 (2H, m), 1,05-1,14 (2H, m), 1,20 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,38-1,51 (5H, m), 1,74-1,86 (1H, m), 2,06-2,15 (2H, m), 2,24-2,36 (1H, m), 2,90-3,02 (2H, m), 3,22 (2H, s), 3,29-3,43 (4H, m), 3,45-3,52 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,70 (1H, s).

E)

Ácido 1-(2-(3-cloro-4,5-diciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(3-cloro-4,5-diciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 256

Ácido 1-(2-(4,5-diciclopropil-3-fluoro-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-ciclopropil-2,3-difluorobenzaldehído

Se agregaron ácido ciclopropil borónico (1,77 g), solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (21 mL), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (882 mg) y diciclo(2',6'-dimetoxibifenil)fosfina (847 mg) a una solución de 4-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (3,04 g) en tolueno (70 mL) a temperatura ambiente se agitó durante 15 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,18 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,82-0,90 (2H, m), 1,11-1,20 (2H, m), 2,14-2,25 (IH, m), 6,70 (1H, ddd, J = 8,2, 6,3, 1,7 Hz), 7,51 (1H, ddd, J = 8,3, 6,3, 1,8 Hz), 10,27 (1H, d, J = 0,6 Hz).

B) 4-ciclopropil-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído

Se agregó metóxido de sodio (solución de metanol al 28 %, 3,43 g) a una solución de 4-ciclopropil-2,3-difluorobenzaldehído (2,16 g) en metanol (100 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 15 horas a 70 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se retiró el metanol mediante destilación bajo presión reducida. Se llevó a cabo la extracción en el residuo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,11 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,79-0,84 (2H, m), 1,07-1,14 (2H, m), 2,13-2,22 (IH, m), 4,08 (3H, d, J = 2,4 Hz), 6,59 (IH, dd, J = 8,2,6,4 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,3,1,4 Hz), 10,31 (1H, d, J = 0,6Hz).

C) 4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído

Se agregó tribromo de boro (solución de diclorometano 1 M, 18,5 mL) a una solución de 4-ciclopropil-3-fluoro-2-metoxibenzaldehído (1,79 g) en declormetano (70 mL) a -78 ºC, el resultado se agitó durante 2 horas a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 1 hora a 0 ºC. Se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso a la mezcla de reacción a 0 ºC y se retiró el diclorometano mediante destilación bajo presión reducida. Se llevó a cabo la extracción en el residuo obtenido mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,50 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,81-0,89 (2H, m), 1,09-1,18 (2H, m), 2,17-2,28 (IH, m), 6,44 (1H, dd, J = 8,2,5,9 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,2,1,3 Hz), 9,82 (1H, d, J = 1,9 Hz), 11,02 (1H, s).

D) 5-bromo-4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído

Se agregó 1,3-dibromo-1,3,5-triazina-2,4,6-triono (1,43 g) a una solución de 4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidioxibenzaldehído (1,50 g) en DMF (50 mL) a temperatura ambiente, el resultado se agitó durante 3 horas a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó una solución de tiosulfato de sodio acuoso a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,73 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04-1,18 (4H, m), 1,89-1,98 (IH, m), 7,55 (IH, d, J =. 1,9 Hz), 9,80 (IH, d, J = 1,9 Hz), 10,81 (1H, s).

E) 4,5-diciclopropil-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído

Se agregaron ácido ciclopropil borónico (1,72 g), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (13 mL), tris(dibencilidenoacetono)dipaladio(0) (611 mg) y diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenul-2-il)fosfina (548 mg) a una solución de 5-bromo-4-ciclopropil-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (1,73 g) en tolueno (50 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó 15 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y luego el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,31 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,62-0,69 (2H, m), 0,94-1,02 (2H, m), 1,04-1,12 (4H, m), 1,97-2,17 (2H, m), 6,97 (1H, dd, J = 1,4,0,8 Hz), 9,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,78 (1H, s).

F) 4,5-diciclopropil-3-fluoro-2-isopropoxibenzaldehído

Se agregó yodopropano (862 mg) a una mezcla de 4,5-diciclopropil-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (744 mg), carbonato de potasio (934 mg) y DMF (20 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 2 horas a 60 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión

reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (865 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.67,0.75 (2H, m), 0.90,1.02 (4H, m), 1.03,1.12 (2H, m), 1.34 (6H, dd, J = 6.1,0.8 Hz), 1.88,2.00 (1H, m), 2.11,2.23 (1H, m), 4.414.56 (1H, m), 7.19 (1H, d,J= 1.0 Hz), 10.30 (1H,s).

G)

1-(2-(4,5-diciclopropil-3-fluoro-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de metilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (384 mg) y ácido fórmico (8 mL) se agitó durante 30 minutos a 70 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (426 mg) a una mezcla del residuo obtenido, 4,5-dicloropropil-3-fluoro-2-isopropoxibenzaldehído (290 mg) y THF (10 mL), el resultado se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (453 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,60-0,67 (2a m), 0,76-0,83 (2H, m), 0,90-1,01 (4H, m), 1,20 (3H, s), 1,23-1,31 (9H, m), 1,38-1,51 (2H, m), 1,75-1,87 (IH, m), 2,04-2,24 (3H, m), 2,89-3,02 (2H, m), 3,22 (2H, s), 3,30-3,42 (4H, m), 3,45-3,52 (2H, m), 3,61 (2H, s), 4,16 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,29-4,39 (IH, m), 6,58 (1H, d, J = 1,0 Hz).

H)

Ácido 1-(2-(4,5-diciclopropil-3-fluoro-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2,5 mL) de 1-(2-(4,5-diciclopropil-3-fluoro-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpipeiridina-4-carboxilato de etilo (435 mg) en etanol (10 mL) a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. Se recolectó el sólido obtenido mediante filtración y se disolvió en etanol. Después de filtrar la solución obtenida, el filtrado se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó adicionalmente (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (330 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0,56-0,64 (2H, m), 0,66-0,73 (2H, m), 0,90-1,01 (4H, m), 1,13 (3H, s), 1,21 (**6**H, d, J = 5,6 Hz), 1,36 (2H, ddd, J = 13,6,10,0, 3,9 Hz), 1,75-1,96 (3H, m), 2,13-2,25 (IH, m), 2,81-2,94 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 8,5 Hz), 3,24-3,33 (4, m), 3,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 3,50 (2H, s), 4,164,31 (IH, m), 6,60 (1H, s).

Ejemplo 257

Ácido 1-(2-(4,5-diciclopropil-2-etoxi-3-fluorobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4,5-diciclopropil-2-etoxi-3-fluorobenzaldehído

Se agregó 2-yodoetano (760 mg) a una mezcla de 4,5-diciclopropil-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (715 mg), carbonato de potasio (898 mg) y DMF (20 mL), y el resultado se agitó durante 3 horas a 60 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (782 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,67-0,74 (2H, m), 0,91-1,02 (4H, m), 1,04-1,12 (2H, m), 1,40 (3H, td, J = 7,0,0,7 Hz), 1,88-2,00 (1H, m), 2,11-2,22 (1H, m), 4,20 (2H, qd, J = 7,1,1,2 Hz), 7,18 (1H, d, J = 1,0 Hz), 10,31 (1H, s).

B)

1-(2-(4,5-diciclopropil-2-etoxi-3-fluorobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (355 mg) y ácido fórmico (8 mL) se agitó durante 30 minutos a 70 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el

solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (395 mg) a una mezcla del residuo obtenido, 4,5-diciclopropil-2-etoxi-3-fluorobenzaldehído (254 mg) y THF (10 mL), el resultado se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (402 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,60-0,67 (2H, m), 0,77-0,84 (2H, m), 0,88-1,01 (4H, m), 1,20 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32-1,39 (3H, m), 1,39-1,51 (2H, m), 1,75-1,88 (1H, m), 2,04-2,24 (3H, m), 2,89-3,03 (2H, m), 3,22 (2H, s), 3,29-3,42 (4H, m), 3,45-3,52 (2H, m), 3,60 (2H, s), 4,02 (2H, qd, J = 7,1, 0,8 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,57 (1H, d, J = 1,1 Hz).

C)

Ácido 1-(2-(4,5-diciclopropil-2-etoxi-3-fluorobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2,5 mL) de 1-(2-(4,5-diciclopropil-2-etoxi-3-fluorobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (376 mg) en etanol (8 mL) a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. Se recolectó el sólido obtenido mediante filtración y se disolvió en etanol. Después de filtrar la solución resultado se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó adicionalmente (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (262 mg).

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0,59-0,66 (2H, m), 0,67-0,75 (2H, m), 0,91-1,03 (4H, m), 1,14 (3H, s), 1,25-1,43 (5H, m), 1,77-1,96 (3H, m), 2,14-2,25 (IH, m), 2,82-2,97 (2H, m), 3,22-3,40 (8H, m), 3,64 (2H, brs), 3,97 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,66 (1H, brs),

Ejemplo 258

Ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 3-(benciloxi)-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato

Se agitó una mezcla de 2-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo (22,0 g), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (25,0 g), diclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (4,87 g), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (119 mL), tris(dibencilienoacetona)paladio(0) (5,07 g) y tolueno (150 mL) 2 horas a 100 ºC. La mezcla de reacción se vertió en agua a temperatura ambiente, se filtró mediante el uso de celite y luego del filtrado se extrajo mediante el uso de acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica obtenida con una solución salina saturada, se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, se agregó bencilbromo (10,4 mL) a una mezcla del residuo obtenido, carbonato de potasio (21,9 g) y DMF (100 mL), el resultado se agitó durante 1 hora a 70 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (30,5 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,92 (3H, s), 5,22 (2H, s), 6,85-7,02 (2H, m), 7,09-7,19 (2H, m), 7,28-7,45 (3H, m), 7,47-7,56 (2H, m), 7,62 (IH, dd, J = **6,8**,2,9 Hz), 7,90 (IH, d, J = 8,0 Hz).

B) 5-(benciloxi)-2-bromo-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregó dibromo-1,3,5-triazina-2,4,6-triona (15,9 g) a una solución de 1,3-(benciloxi)-2',4'-difluorobidenil-4-carboxilato (28,0 g) en DMF (150 mL) a temperatura ambiente, el resultado se agitó durante la noche a la misma temperatura. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (34,0 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,92 (3H, s), 5,15 (2H, s), 6,87-7,01 (3H, m), 7,10-7,55 (**6**H, m), 8,11 (lH,s).

C) 5-(benciloxi)-2-ciclopropil-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Se agitó una mezcla de 5-(benciloxi)-2-bromo-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo (34,3 g), ácido ciclopropilborónico (17,0 g), diclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (4,87 g), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (119 mL), tris(dibencilienoacetona)paladio(0) (5,07 g) y tolueno (150 mL) durante la noche a 100 ºC. La mezcla de reacción se vertió en agua a temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH) y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (20,3 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.54.0.63 (2H, m), 0.70.0.80 (2H, m), 1.59.1.72 (1H, m), 3.87.3.93 (3H, m), 5.14 (2H, s), 6.83.7.01 (3H, m), 7.18.7.41 (4H, m), 7.44.7.51 (3H, m).

D) 2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se agitó una mezcla 5-(benciloxi)-2-ciclopropil-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato (20,3 g), 10 % de paladio en carbono (55 % de contenido de agua, 10 g) y THF (100 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Luego de retirar el catalizador mediante filtración, se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (15,0 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,48-0,58 (2H, m), 0,65-0,78 (2H, m), 1,57-1,70 (1H m), 3,96 (3H, s), 6,85 (1H, s), 6,86-7,00 (2H, m), 7,19-7,34 (1H, m), 7,50 (1H, s), 10,58 (1H, s).

E) 2-cloro-6-cicpropil-2',4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregó N-clorosuccinimida (1,65 g) a una solución de 2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo (3,13 g) en DMF (40 mL) a temperatura ambiente, el resultado se agitó durante 3 horas a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó adicionalmente N-clorosuccinimida (549 mg) a la misma y el resultado se agitó durante 16 horas a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 1 hora a 0 ºC. Los cristales precipitados se recolectaron mediante filtración y los cristales obtenidos se disolvieron en acetato de etilo. Se secó en sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,17 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,48-0,72 (4H, m), 1,43-1,53 (1H, m), 3,99 (3H, s), 6,90-7,04 (2H, m), 7,14-7,25 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 0,7 Hz), 11,26 (1H, s).

F) 2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregó yodometano (1,04 g) a una mezcla de 2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo (1,66 g), carbonato de potasio (1,36 g) y DMF (30 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 3 horas a 60 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1.20 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,56-0,78 (4H,m), 1,45-1,55 (1H, m), 3,93 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,90-7,04 (2H, m), 7,14-7,25 (1H, m), 7,33 (1H, s).

G)(2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metanolSe agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 M, 6 mL) a una solución de 2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo (1,17 g) en THF (40 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 M, 2 mL) a la mezcla de reacción, y el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1,5 M, 2 mL) adicionalmente y el resultado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó decahidrato de sulfato de sodio a la mezcla de reacción a 0 ºC, el resultado se filtró mediante el uso de celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,07 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,54-0,76 (4H, m), 1,44-1,56 (1H, m), 2,07-2,16 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,67-4,82 (2H, m), 6,89-7,02 (3H, m), 7,15-7,24 (1H, m).

H) 2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó el dióxido de manganeso (2,29 g) a una solución de (2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-

il)metanol (1,07 g) en tolueno (30 mL), y el resultado se agitó durante 1 hora a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que la mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite, se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (978 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,60-0,81 (4H, m), 1,45-1,56 (1H, m), 4,00 (3H, s), 6,93-7,06 (2H, m), 7,16-7,26 (1H, m), 7,40 (1H, s), 10,38 (1H, s).

I) 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (329 mg) y ácido fórmico (8 mL) se agitó durante 30 minutos a 70 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (365 mg) a una mezcla del residuo obtenido, 2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (306 mg) y THF (8 mL) y el resultado se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (383 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,50-0,66 (2H, m), 0,67-0,74 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40-1,55 (3H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,90-3,04 (2H, m), 3,25 (2H, s), 3,34-3,43 (4H, m), 3,52-3,59 (2H, m), 3,71 (2H, d, J = 1,0 Hz), 3,84 (3H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,85 (1H, s), 6,88-7,01 (2H, m), 7,14-7,24 (1H, m).

J)

Ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 mL) a una solución de 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (358 mg) (8 mL) a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. Se recolectó el sólido obtenido mediante filtración y se disolvió en etanol. Después de filtrar la solución de reacción se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó adicionalmente (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (232 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,52-0,62 (2H, m), 0,66-0,77 (2H, m), 1,14 (3H, s), 1,30-1,49 (3H, m), 1,91 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,83-2,95 (2H, m), 3,16-3,36 (6H, m), 3,48 (2H, d, J = 7,1 Hz), 3,65 (2H, his), 3,77 (3H, s), 6,93 (IH, s), 7,16-7,25 (IH, m), 7,32-7,43 (2H,m).

Ejemplo 259

Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-2,2'.4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2,2',3,4'-tetrafluorobifenil-4-carbaldehído

Ácido (2,4-difluorofenil)borónico (5,39 g), diciclohexilo (2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,40 g), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (34,1 mL) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1.46 g) se agregaron a una solución de 4-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (5,03 g) en tolueno (150 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó 16 horas a 100 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se extrajo el filtrado mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (5,49 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,93-7,06 (2H, m), 7,23-7,30 (IH, m), 7,35-7,44 (IH, m), 7,70 (1H, ddd, J = 8,1,6,2,1,8 Hz), 10,39 (IH, d, J = 0,6 Hz).

B) 2,2',4'-trifluoro-3-metoxibidenil-4-carbaldehído

Se agregó metóxido de sodio (solución de metanol al 28 %, 5,64 g) a una solución de 2,2',3,4'-tetrafluorobifenil-4-carbaldehído (4,95 g) en metanol (120 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se retiró el solvente mediante filtración bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó mediante acetato de etilo y agua y

se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (5,14 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,13 (3H, d, J = 2,6 Hz), 6,91-7,05 (2H, m), 7,09-7,16 (IH, m), 7,32-7,43 (IH, m), 7,67 (IH, dd, J = 8,1,1,4 Hz), 10,43 (IH, d, J = 0,8 Hz).

C)2,2",4"-trifluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó ácido hidrobrómico al 48 % (22,0 mL) a una solución de 2,2",4"-trifluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (5,14 g) en ácido acético (120 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 16 horas a 120 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se retiró el solvente mediante filtración bajo presión reducida. El residuo obtenido se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (4,60 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,91-7,05 (3H, m), 7,34-7,46 (2H, m), 9,96 (1H, d, J = 1,8 Hz), 11,07 (1H, s).

D) 6-bromo-2,2'4'-trifluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó 1,3-dibromo-1,3,5-triazina-2,4,6-triono (2,25 g) a una solución de 2,2',4'-trifluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (3,29 g) en DMF (90 mL) a temperatura ambiente, y el resultado se agitó durante 3 horas a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó una solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó secuencialmente mediante una cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y una cromatografía de columna de gel de sílice con un soporte de diol (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,15 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,93-7,06 (2H, m), 7,22-7,32 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,92 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,90 (1H, brs).

E) 6-bromo-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehido

Se agregó yodometano (907 mg) a una mezcla de 6-bromo-2,2',4'-trifluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (1,41 g), carbonato de potasio (1,18 g) y DMF (20 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 3 horas a 60 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,37 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,11 (3H, d, J = 2,9 Hz), 6,92-7,07 (2H, m), 7,23-7,33 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,37 (1H, s).

F) 6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregaron ácido ciclopropilborónico (1,01 g), diciclohexil (2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (323 mg), solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (7,87 mL) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (360 mg) a una solución de 6-bromo-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (1,36 g) en tolueno (30 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 16 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se extrajo el filtrado mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (1,11 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,59-0,66 (1H, m), 0,69-0,75 (1H, m), 0,77-0,83 (2H, m), 1,53-1,61 (1H, m), 4,07 (3H, d, J = 2,3 Hz), 6,93-7,05 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,27-7,35 (1H, m), 10,39 (1H, s).

G)

1-(2-((6-ciclopropul-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (322 mg) y ácido fórmico (8 mL) se agitó durante 30 minutos a 70 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el

solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (358 mg) a una mezcla del residuo obtenido, 4-ciclopropil-2,2'4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (285 mg) y THF (8 mL) y el resultado se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (413 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,50-0,68 (2H, m), 0,70-0,77 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,23-1,29 (3H, m), 1,40-1,60 (3H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,90-3,03 (2H, m), 3,25 (2H, s), 3,33-3,43 (4H, m), 3,51-3,58 (2H, m), 3,62-3,74 (2H, m), 3,89 (3H, d, J= 1,7 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,68 (1H, d, J = 1,1 Hz), 6,89-7,01 (2H, m), 7,24-7,33 (1H, m).

H)

Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-2,2'4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2,5 mL) a una solución de 1-(2-((6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (389 mg) en etanol (8 mL) a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. Se recolectó el sólido obtenido mediante filtración y se disolvió en etanol. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó adicionalmente (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (283 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,54-0,62 (2H, m), 0,71-0,79 (2H, m), 1,14 (3H, s), 1,31-1,43 (2H, m), 1,45-1,56 (1H, m), 1,91 (2H, d, J = 13,7 Hz), 2,83-2,95 (2H, m), 3,15-3,22 (2H, m), 3,25-3,35 (4H, m), 3,46 (2H, d, J = 8,5 Hz), 3,61 (2H, s), 3,80 (3H, d, J = 1,1 Hz), 6,75 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,16-7,26 (1H, m), 7,35-7,53 (2H, m).

Ejemplo 260

Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 6-bromo-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 6-bromo-2,2',4'-trifluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído y yodoetano, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 259.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (3H, td, J = 7,0, 0,8 Hz), 4,29-4,39 (2H, m), 6,92-7,06 (2H, m), 7,23-7,32 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 1,8 Hz), 10,39 (1H, s).

B) 6-ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 6-bromo-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-carbaldehído y ácido ciclopropilborónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa F del Ejemplo 259.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,59-0,67 (1H, m), 0,67-0,76 (1H, m), 0,77-0,83 (2H, m), 1,43 (3H, ld, J = 7,1, 0,7 Hz), 1,50-1,63 (1H, m), 4,28 (2H, qt, J = 7,0,1,3 Hz), 6,92-7,05 (2H, m), 7,24-7,36 (2H, m), 10,41 (1H, s).

C)

1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 6-ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-carbaldehído, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 259.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 586,3.

D)

Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2((6-ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar a la Etapa H del Ejemplo 259.

Ejemplo 261

Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

A) 1-bromo-2-fluoro-3-(metoximetoxi)benceno

Se agregó cloro(metoxi)metano (11,8 mL) a una mezcla de 3-bromo-2-fluorofenol (15,0 g), diisopropiletilamina (41,1 mL) y THF (150 mL) y el resultado se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que la mezcla de reacción se filtró mediante celite, el filtrado se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M y una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa y la capa orgánica obtenida se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (17,9 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d^6) δ 3,41 (3H, s), 5,27 (2H, s), 7,06-7,14 (1H, m), 7,24-7,34 (2H,m).

B) 2,4'-difluoro-3-(metoximetoxi)bifenilo

Se agitó una mezcla de 1-bromo-2-fluoro-3-(metoximetoxi)benceno (17,9 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (16,0 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (3,49 mg), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (114 mL), diciclohexil (2'6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (3,13 g) y tolueno (180 mL) durante 2 horas a 100 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró mediante celite. La capa orgánica se separó y el solvente de la capa orgánica obtenida se retiró mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (NH), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (19,0 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 3,44 (3H, s), 5,28 (2H, s), 7,08-7,36 (5H, m), 7,54-7,63 (2H, m).

C) 2,4'-difluoro-3-(metoximetoxi)bifenil-4-carbaldehído

Se agregó n-butil litio (solución de hexano 1,6 M, 52,2 mL) en gotas a una solución de 2,4'-difluoro-3-(metoximetoxi)bifenilo(19,0 g) en THF (200 mL) a -78 ºC en una atmósfera de argón y el resultado se agitó durante 1 hora a la misma atmósfera. Se le agregó DMF (12,9 mL) en gotas y el resultado se agitó durante 3 horas en el intervalo de -78 ºC a 0 ºC. Se agregó una solución de cloruro de amonio saturada acuosa a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se lavó con hexano (100 mL), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (16,4 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 3,54 (3H, s), 5,31 (2H, d, J = 0,8 Hz), 7,32-7,49 (3H, m), 7,62-7,73 (3H, m), 10,31 (1H, d, J = 0,8 Hz).

D) 2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó ácido clorhídrico 6 M (49 mL) a una solución de 2,4'-difluoro-3-(metoximetoxi)bifenil-4-carbaldehído (16,4 g) en etanol (160 mL), el resultado se agitó durante 30 minutos a 50 ºC y se agitó adicionalmente durante 2 horas a temperatura ambiente. Se recolectó el sólido precipitado mediante filtración, se lavó de forma secuencial con una solución mezclada de etanol-agua (relación de volumen 1:1, 50 mL) y agua (50 mL), mediante lo cual se obtuvo el título del compuesto (12,7 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,10 (1H, dd, J = 7,8, 6,8 Hz), 7,31-7,40 (2H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,62-7,70 (2H, m), 10,29 (1H, s), 11,02 (1H, s).

E) 6-bromo-2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó 1,3-dibromo-1,3,5-triazina-2,4,6-triona (8,87 g) a una solución de 2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (12,7 g) en DMF (75 mL) a temperatura ambiente, y el resultado se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se agregó agua (50 mL) en gotas a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 1 hora a 0 ºC. Se recolectaron cristales precipitados mediante filtración, se lavó con una solución mezclada de DMF-agua (relación de volumen 1:1, 40 mL) y se secó, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (17,6 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7,27-7,50 (4H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,8 Hz), 10,27 (1H, s), 11,15 (lH,s).

F) 6-bromo-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

Se agitó una mezcla de 6-bromo-2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (7,00 g), yodoetano (6,97 g), carbonato de potasio (6,18 g) y acetona (50 mL) durante 3 horas a 50 ºC. La mezcla de reacción se filtró mediante el uso de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (3,35 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (3H, td, J = 7,0, 0,6 Hz), 4,29 (2H, qd, J = 7,0, 1,4 Hz), 7,33-7,42 (2H, m), 7,42-7,50 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,27 (1H, s).

G) 6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

Se agitó una mezcla de 6-bromo-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (3,30 g), ácido ciclopropilborónico (1,66 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (620 mg), una solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (14,5 mL), diciclohexil (2'6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (596 mg) y tolueno (40 mL) durante 2 horas a 100 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó mediante acetato de etilo y agua y se filtró mediante celite. La capa orgánica se separó y el solvente de la capa orgánica obtenida se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (2,63 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,61-0,69 (2H, m), 0,76-0,84 (2H, m), 1,35 (3H, td, J = 7,0-0,5 Hz), 1,53-1,64 (1H, m), 4,22 (2H, qd, J = 7,0, 1,2 Hz), 7,15 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,31-7,40 (2H, m), 7,43-7,51 (2H, m), 10,28 (1H, s).

H) 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de que una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (375 mg) y ácido fórmico (6 mL) se agitó durante 30 minutos a 70 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (432 mg) a una mezcla del residuo obtenido, 6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-carbaldehído (339 mg) y THF (8 mL) y el resultado se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (444 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,57-0,65 (2H, m), 0,71-0,80 (2H, m), 1,23-1,29 (3H, m), 1,34-1,41 (3H, m), 1,54-1,65 (1H, m), 1,66-1,81 (2H, m), 1,88-1,99 (2H, m), 2,39-2,51 (1H, m), 2,82-2,95 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,35-3,42 (2H, m), 3,51-3,63 (4H, m), 3,69 (2H, s), 4,04-4,19 (4H, m), 6,63 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,09-7,18 (2H, m), 7,29-7,37 (2H, m).

I)

Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 mL) de 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4] oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (427 mg) en etanol (8 a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. Se recolectó el sólido obtenido mediante filtración y se disolvió en etanol. Después de filtrar la solución obtenida, el filtrado se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó adicionalmente (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (326 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,54-0,64 (2H, m), 0,70-0,81 (2H, m), 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,43-1,62 (3H, m), 1,72-1,87 (2H, m), 2,34-2,46 (1H, m), 2,75-2,89 (2H, m), 3,18 (2H, d, J = 8,1 Hz), 3,30 (2H, brs), 3,40-3,51 (4H, m), 3,60 (2H, s), 4,01 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,70 (1H, s), 7,24-7,35 (2H, m), 7,36-7,45 (2H, m), 12,23 (1H, brs).

Ejemplo 262

Ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

A) 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-etipiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-etilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (351 mg) y ácido fórmico (8 mL) se agitó durante 30 minutos a 70 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (376 mg) a una mezcla del residuo obtenido, 2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (315 mg) y THF (8 mL) y el resultado se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró

el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (408 mg).

$_1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,50-0,66 (2H, m), 0,67-0,74 (2H, m), 0,82 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,36-1,62 (5H, m), 2,14 (2H, d, J = 13,1 Hz), 2,85-2,98 (2H, m), 3,25 (2H, s), 3,36-3,49 (4H, m), 3,51-3,58 (2H, m), 3,65-3,76 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,85 (1H, s), 6,88-7,01 (2H, m), 7,14-7,24 (1H, m).

B)

Ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (4 mL) a una solución de 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxilato de etilo (388 mg) en etanol (6 mL) a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno, se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (4 mL) y el resultado se calentó hasta reflujo durante 16 horas. El solvente de la mezcla de reacción se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. Se recolectó el sólido obtenido mediante filtración y se disolvió en etanol. Después de filtrar la solución obtenida, el filtrado se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó adicionalmente (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (267 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,51-0,64 (2H, m), 0,67-0,83 (5H, m), 1,27-1,56 (5H, m), 1,93 (2H, d, J = 13,8 Hz), 2,75-2,89 (2H, m), 3,14-3,40 (6H, m), 3,48 (2H, brs), 3,66 (2H, brs), 3,77 (3H, s), 6,94 (1H, *brs),* 7,20 (1H, td, J = 8,3,2,4 Hz), 7,32-7,44 (2H, m), 12,42 (1H, brs).

Ejemplo 263

Ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Mediante 2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo y yodoetano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa F del Ejemplo 258.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,56-0,77 (4H, m), 1,40-1,54 (4H, m), 3,93 (3H, s), 4,11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,90-7,03 (2H, m), 7,14-7,24 (1H, m), 7,32 (1H, s).

B) (2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metanol

Mediante el uso de 2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 258.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,49-0,77 (4H, m), 1,37-1,55 (4H, m), 3,97-4,19 (2H, m), 4,63-4,84 (2H, m), 6,87-7,04 (3H, m), 7,19 (1H, td, J = 8,3, 6,6 Hz).

C) 2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de (2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metanol se obtuvo el compuesto del título de la misma forma que en la Etapa H del Ejemplo 258.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,54-0,85 (4H, m), 1,40-1,55 (4H, m), 4,13-4,24 (2H, m), 6,84-7,08 (2H, m), 7,20 (1H, td, J = 8,2,6,4 Hz), 7,39 (1H, s), 10,38 (1H, s).

D)

1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-2",4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa I del Ejemplo 258.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,50-0,64 (2H, m), 0,65-0,75 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,26 (3H,t, J = 7,1 Hz), 1,39-1,54 (**6**H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,5 Hz), 2,97 (2H, ddd, J = 13,4, 10,7, 3,0 Hz), 3,25 (2H, s), 3,33-3,45 (4H, m), 3,51-3,59 (2H, m), 3,64-3,77 (2H, m), 3,94-4,06 (2H, m), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,86 (1H, s), 6,88-7,01 (2H, m), 7,14-7,24 (1H, m).

E)

Ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso de 1-(2((2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en la forma similar a la Etapa J del Ejemplo 258.

Ejemplo 264

Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

A) 6-bromo-2,2',4'-trifluoro-3-isopropoxibifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 6-bromo-2,2',4'-trifluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído y 2-yodoetano, se obtiene el compuesto del título de forma similar a la Etapa E del Ejemplo 259.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (6H, dd, J = 6,0, 3,1 Hz), 4,57-4,71 (1H, m), 6,91-7,07 (2H, m), 7,23-7,33 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 1,8 Hz), 10,38 (1H, s).

B) 6-ciclopropil-2,2'4'-trifluoro-3-isopropoxibifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 6-bromo-2,2',4'-trifluoro-3-isopropoxibifenil-4-carbaldehído y ácido ciclopropilborónico, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la de la Etapa F del Ejemplo 259.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,59-0,72 (2H, m), 0,74-0,87 (2H, m), 1,31 (**6**H, dd, J = 6,0, 2,6 Hz), 1,50-1,62 (1H, m), 4,424,54 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,27 (1H, tdd, J = 8,5,2,5,0,9 Hz), 7,41-7,50 (1H, m), 7,56 (1H, td, J = 8,5,6,5 Hz), 10,29 (1H, s).

C) 1-(2-((6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-isopropoxibifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 259.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 586,3.

D)

Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2((6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa H del Ejemplo 259.

Ejemplo 265

Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 2,3,4'-trifluorobifenil-4-carbaldehído

Se agregaron ácido (4-fluorofenil)borónico (17,3 g), diciclohexil (2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (5,09 g), solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (124 mL) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (5,29 g) a una solución de 4-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (18,3 g) en tolueno (300 mL) a temperatura ambiente, y el resultado se agitó 16 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Luego de que el residuo obtenido se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (hexano/acetato de etilo), el solvente se destiló mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó adicionalmente (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (15,1 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15-7,24 (2H, m), 7,27-7,35 (1H, m), 7,53-7,61 (2H, m), 7,69 (1H, ddd, J = 8,2, 6,3, 1,7 Hz), 10,37 (1H, d, J - 0,6 Hz).

B) 2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó metóxido de sodio (solución de metanol al 28 %, 18,5 g) a una solución de 2,3,4'-tetrafluorobifenil-4-carbaldehído (15,1 g) en metanol (300 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se retiró el solvente mediante filtración bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó mediante acetato de etilo y agua, y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (15,6 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,13 (3H, d, J = 2,5 Hz), 7,14-7,22 (3H, m), 7,50-7,58 (2H, m), 7,66 (1H, dd, J = 8,2,1,4 Hz), 10,41 (1H, d, J = 0,8 Hz).

C) 2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó ácido hidrobrómico al 48 % (71,4 mL) a una solución de 2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (15,6 g) en ácido acético (300 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 16 horas a 120 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida y el residuo obtenido se diluyó mediante acetato de etilo y agua. Luego de que la capa orgánica se separó, se neutralizó la capa acuosa obtenida con una solución de hidróxido de sodio acuosa 1 M y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se pasó a través de una columna corta de un gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (13,6 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 5 7,09 (IH, t, J = 7,4 Hz), 7,36 (2H, t, J = **8,8** Hz), 7,56 (IH, d, J = 8,3 Hz), 7,66 (2H, dd, J = 7,2,6,0 Hz), 10,30 (1H, s), 11,03 (1H, brs).

D) 6-bromo-2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó 1,3-dibromo-1,3,5-triazina-2,4,6-triona (10,0 g) a una solución de 2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (13,6 g) en DMF (250 mL) a temperatura ambiente, y el resultado se agitó durante 3 horas a la misma temperatura en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó una solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (12,7 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDC1_3$) 5 7,14-7,23 (2H, m), 7,28-7,37 (2H, m), 7,69-7,73 (1H, m), 9,90 (1H, d, J = 1,8 Hz), 10,90 (1H, brs).

E) 6-bromo-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregó yodometano (3.77 mg) a una mezcla de 6-bromo-2,4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carbaldehído (5.55 g), carbonato de potasio (4,90 g) and DMF (80 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 48 horas a 60 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (5,22 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,10 (3H, d, J = 2,7 Hz), 7,15-7,23 (2H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,36 (1H, s).

F) 6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído

Se agregaron ácido ciclopropilborónico (2,74 g), diciclohexil (2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (1,31 g), solución de carbonato de sodio acuoso 2 M (23,9 mL) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,46 g) a una solución de 6-bromo-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (5,22 g) en tolueno (80 mL) a temperatura ambiente y el resultado se agitó durante 16 horas a 100 ºC en una atmósfera de argón. Se agregó agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el resultado se filtró mediante el uso de celite, y el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (4,33 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,65-0,72 (2H, m), 0,78-0,86 (2H, m), 1,56-1,64 (IH, m), 4,06 (3H, d, J = 2,2 Hz), 7,13-7,23 (3H, m), 7,31-7,39 (2H, m), 10,38 (IH, s).

G) Piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-etilo

Se agregó cloroformiato de bencilo (29,5 mL) a una solución de piperidina-4-carboxilato de etilo (25,0 g) y diisopropiletilamina (55,5 mL) en THF (150 mL) a 0 ºC y el resultado se agitó durante 2 horas a 0 ºC. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa, ácido clorhídrico 1 M y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (30,1 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,58-1,73 (2H, m), 1,88 (2H, brs), 2,38-2,52 (1H, m), 2,93 (2H, t, J = 11,6 Hz), 4,01-4,19 (4H, m), 5,13 (2H, s), 7,27-7,40 (5H, m).

H) 4-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-etilo

Se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (solución de THF 1,0 M, 233 mL) a una solución de piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-etilo (40,0 g) en THF (160 mL) a -40 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -40 ºC, se le agregó yodometano (39,0 g) y el resultado se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego de que se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, el resultado se filtró mediante el uso de celite y la capa orgánica del filtrado se separó. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (34,0 g). ^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ 1,20 (3H,s), 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,31-1,44 (2H,m), 2,08 (2H, d, J = 13,2 Hz), 2,99-3,13 (2H, m), 3,86 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,12 (2H, s), 7,28-7,39 (5H, m), f1534]

I) 4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Se agregó hidróxido de paladio al 20 % (50 % de contenido de agua, 4,00 g) a una solución de 4-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-etilo (34,0 g) en metanol (340 mL) y el resultado se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Luego de que se retiró el catalizador mediante filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (19,0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,31 -1,42 (2H, m), 2,08 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,62-2,74 (2H, m), 2,87-2,96 (2H, m), 4,16 (2H, q, J= 7,1 Hz).

J) 3-metilenoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se agregó terc-butóxido de potasio (13,3 g) a una mezcla de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (38,7 g) y THF (150 mL) a 0 ºC, el resultado se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (16,9 g) en THF (50 mL) a la mezcla de reacción y el resultado se agitó durante 2 horas a 50 ºC. Luego de que se agregara agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en una solución en la que el acetato de etilo y hexano se mezclan a una relación de volumen 1:3 el resultado se filtró mediante el uso de celite y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida., Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (10,9 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 51,45 (9H, s), 4,46-4,51 (4H, m), 4,96-5,02 (2H, m).

K) terc-butil-7-bromo-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato

Se agregó carbonato de hidrógeno (101 g) a una mezcla de 3-metilenoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (20.4 g), bromuro hidroxicarbonimídico (48,8 g) y acetato de etilo (400 mL), el resultado se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 4 horas a 50 ºC. Luego de que se agregara agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el filtrado se extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (27,8 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (9H, s), 3,44 (2H, s), 4,02-4,07 (2H, m), 4,26-4,32 (2H, m).

L) 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo

Se agregaron 7-bromo-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (18,0 g), 4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (14,8 g) y carbonato de sodio (19,7 g) a DMF (90 mL) y el resultado se agitó durante la noche a 130 ºC. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (18,1 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (3H, s), 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,31-1,46 (11H, m), 1,93 (2H, d, J = 13,6 Hz), 2,87 (2H, t, J = 10,4 Hz), 3,23-3,36 (4H, m), 3,88 (2H, d, J = 9,3 Hz), 4,02 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,11 (2H, q, J = 6,9 Hz).

M)

1-(2-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de que una mezcla de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (5,21 g) y ácido fórmico (30 mL) se agitó durante 30 minutos a 70 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (5,79 g) a una mezcla del residuo obtenido, 6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (4,33 g) y THF (60 mL) y el resultado se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (6,57 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,56-0,63 (2H, m), 0,72-0,80 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,38-1,51 (IH, m), 1,55-1,64 (2H, m), 2,11 (2H, d, J = 13,8 Hz), 2,91-3,03 (2H, m), 3,25 (2H, s), 3,33-3,43 (4H, m), 3,54 (2H, d, J = 8,7 Hz), 3,67 (2H, s), 3,88 (3H, d, J = 0,6 Hz), 4,16 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,62 (IH, s), 7,09-7,17 (2H, m), 7,29-7,36 (2H, m).

N) Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (35 mL) de 1-(2-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (6,57 g) en etanol (60 mL) a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M y se llevó a cabo la extracción de la misma mediante una solución mixta de acetato de etilo y THF. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró el solvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó adicionalmente (hexano/etanol), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (5,48 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 0,56-0,64 (2H, m), 0,71-0,81 (2H, m), 1,14 (3H, s), 1,31-1,43 (2H, m), 1,49-1,61 (IH, m), 1,85-1,97 (2H, m), 2,83-2,95 (2H, m), 3,24-3,37 (6H, m), 3,44-3,74 (4H, m), 3,81 (3H, s), 6,73 (IH, brs), 7,26-7,35 (2H, m), 7,37-7,46 (2H, m), 12,41 (1H,brs).

Ejemplo 266

Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

A) 1-(2-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

Luego de que una mezcla de una mezcla de 6-4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo (351 mg) y ácido fórmico (8 mL) se agitó durante 30 minutos a 70 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (405 mg) a una mezcla del residuo obtenido, 6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-carbaldehído (303 mg) y THF (8 **mL)** y el resultado se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno. Luego de que se agregara una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción de la misma mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro y luego se retiró

el solvente mediante destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (397 mg).

^{1}H NMR. (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,57-0,64 (2H, m), 0,72-0,80 (2H, m), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,54-1,65 (1H, m), 1,72-1,81 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,39-2,51 (1H, m), 2,82-2,94 (2H, m), 3,26 (2H, s), 3,36-3,42 (2H, m), 3,52-3,62 (4H, m), 3,68 (2H, s), 3,88 (3H, d, J = 1,6 Hz), 4,15 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,62 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,09-7,18 (2H, m), 7,29-7,37 (2H, m).

B) Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 mL) a una solución de 1-(2-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo (379 mg) en etanol (8 mL) a temperatura ambiente. Luego de que la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno, el solvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo, el resultado se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. Se recolectó el sólido obtenido mediante filtración y se disolvió en etanol. Después de filtrar la solución obtenida, el filtrado se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó (hexano/acetato de etilo) y se recristalizó adicionalmente (hexano/acetato de etilo), mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (252 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,65 (2H, brs), 0,77 (2H, d, J = 8,2 Hz), 1,42-1,64 (3H, m), 1,73-1,88 (2H, m), 2,34-2,48 (1H, m), 2,84 (2H, t, J = 11,0 Hz), 3,17-3,55 (8H, m), 3,72-4,04 (5H, m), 6,82 (1H, brs), 7,26-7,37 (2H, m), 7,37-7,46 (2H, m).

Ejemplo 267

Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) 4-bromo-3-etoxi-5-propoxibenzoato de etilo

Mediante el uso de 4-bromo-3-hidroxi-5-propoxibenzoato de etilo y yodoetano, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa A del Ejemplo 1.

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 1,09 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,82-1,94 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,17 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,21 (2H, s).

B) 2-etoxi-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de 4-bromo-3-etoxi-5-propoxibenzoato de etilo y ácido (4-fluorobifenil)borónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa B del Ejemplo 1, Etapa E del Ejemplo 16 y la Etapa H del Ejemplo 210.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,29 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,59-1,78 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,06 (2H, q, J = 6,9 Hz), 7,04-7,11 (2H, m), 7,12 (2H, s), 7,30-7,38 (2H, m), 9,94 (1H, s).

C) 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2-etoxi-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 568,5.

D)

Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

Mediante el uso 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 268

Ácido 1-(2-((2,6-diciclopropil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico

A) Trifluorometanosulfonato de 6-ciclopropil-4'-fluoro-4-formilbifenil-2-ilo

Mediante el uso de 2-ciclopropil-4'-fluoro-6-hidroxibifenil-4-carbaldehído y anhídrido trifluorometanosulfónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 87.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,75-0,83 (2H, m), 0,91-0,98 (2H, m), 1,64-1,75 (1H, m), 7,16-7,24 (2H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,66 (1H, d, J = 1,4 Hz), 9,99 (1H,s).

B) 2,6-diciclopropil-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído

Mediante el uso de trifluorometanosulfonato de 6-ciclopropil-4'-fluoro-4-formilbifenil-2-ilo y ácido ciclopropilborónico, se obtuvo el compuesto del título de forma similar a la de la Etapa D del Ejemplo 23.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,64-0,72 (4H, m), 0,73-0,83 (4H, m), 1,47-1,60 (2H, m), 7,12-7,21 (2H, m), 7,23-7,30 (4H, m), 9,94 (1H, d, J = 0,8 Hz).

C)

1-(2-((2,6-diciclopropil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo

Mediante el uso de 7-(4-(etoxicarbonil)-4-metilpiperidin-1-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de terc-butilo y 2,6-diciclopropil-4'-fluorobifenil-4-carbaldehído, el compuesto del título se obtuvo de forma similar a la Etapa G del Ejemplo 1.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 546,3.

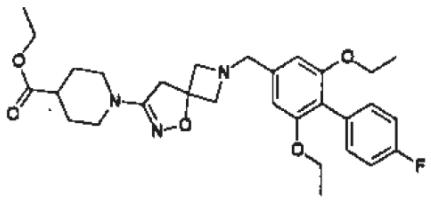
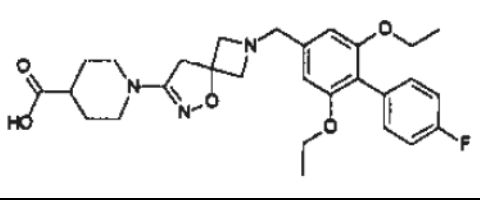
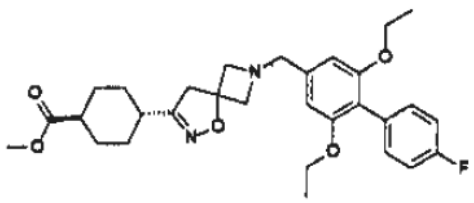
D)

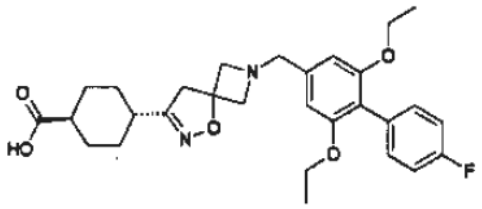
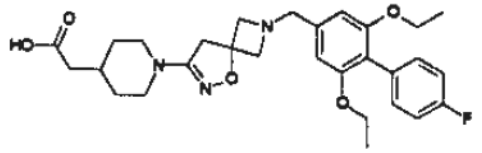
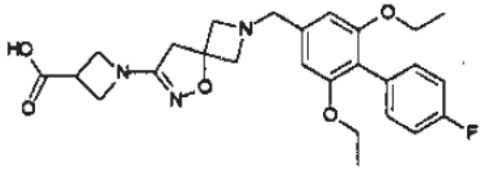
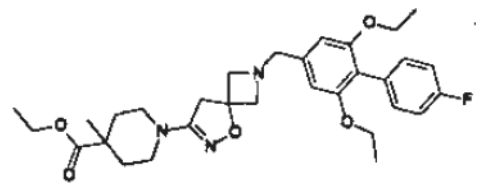
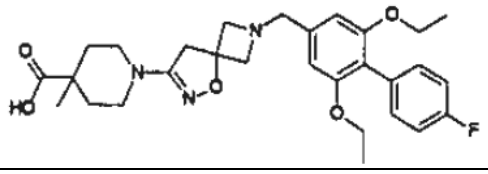
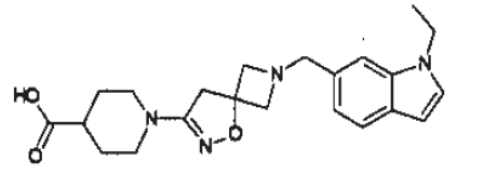
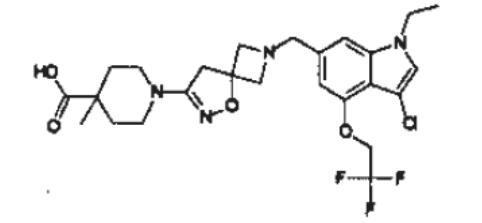
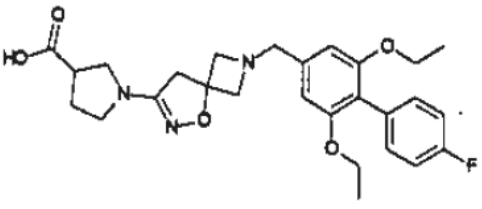
Ácido 1-(2-((2,6-diciclopropil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico

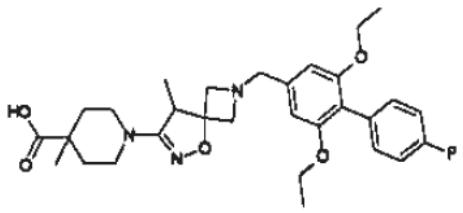
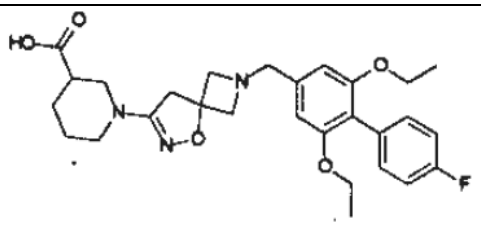
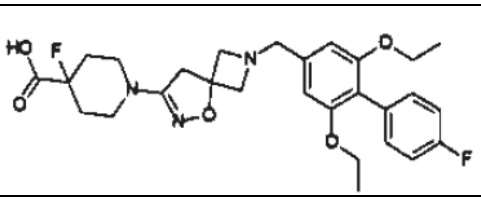
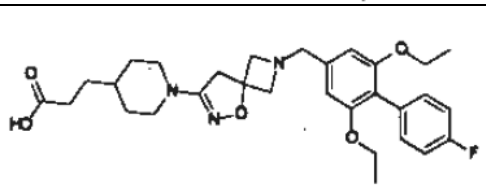
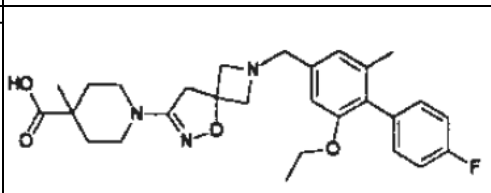
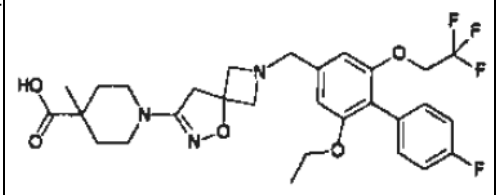
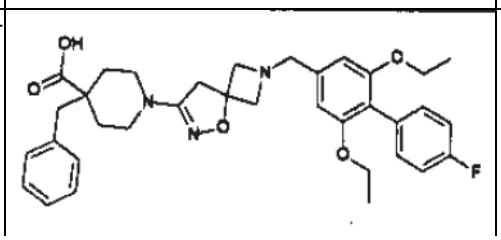
Mediante el uso de 1-(2-((2,6-diciclopropil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título de forma similar al Ejemplo 2.

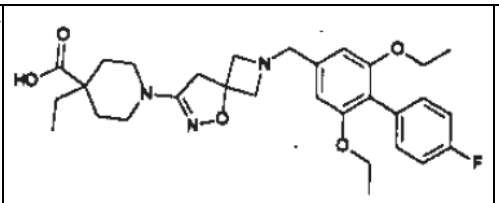
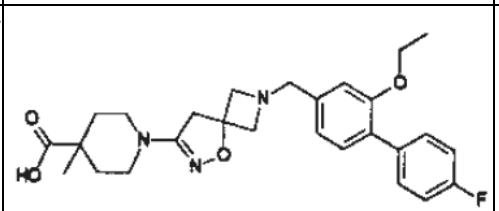
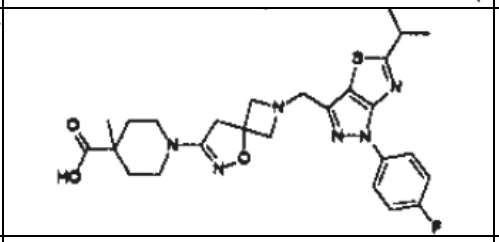
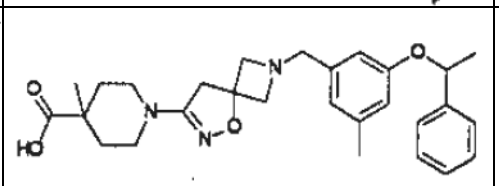
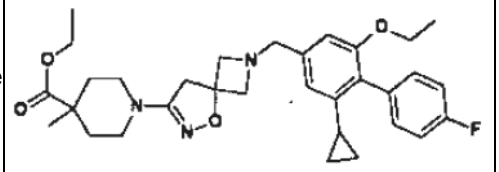
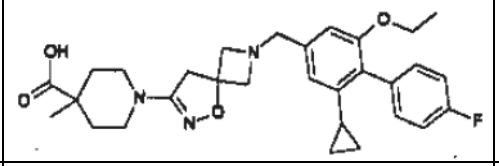
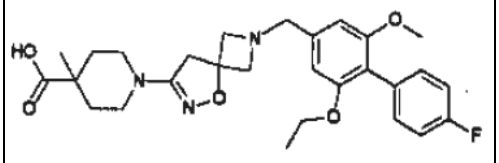
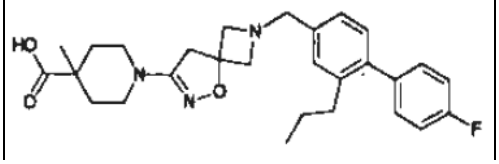
La Tabla 1 muestra los nombres de los compuestos, fórmulas estructurales, valores medidos de datos espectrales de MS y NMR de los compuestos de los ejemplos. Los valores medidos de MS muestran valores medidos en un modo positivo (ESI+) o un modo negativo (ESI-).

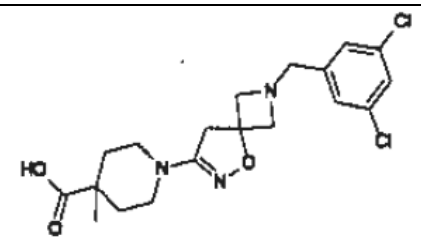
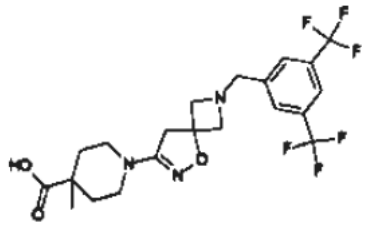
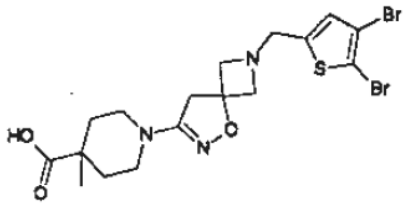
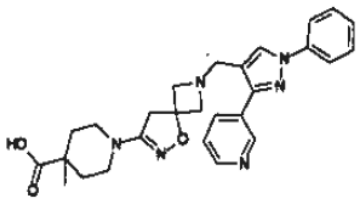
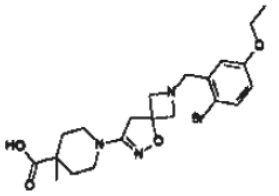
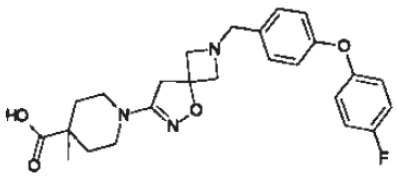
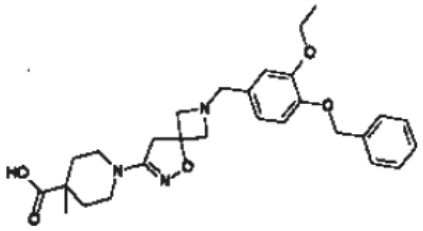
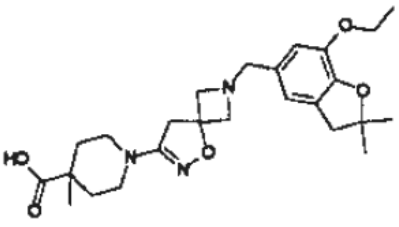
[Tabla 1]

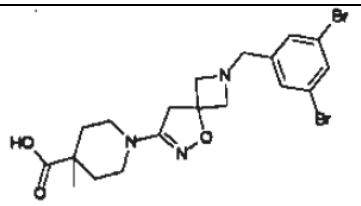
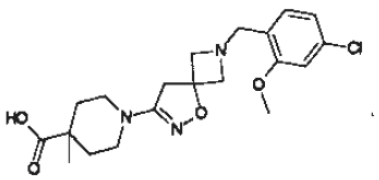
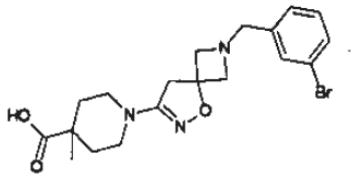
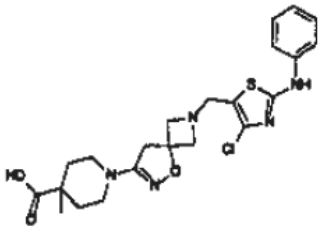
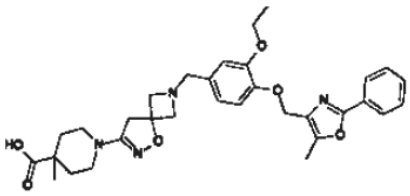
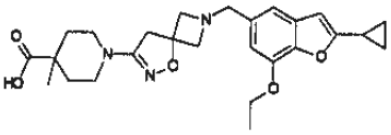
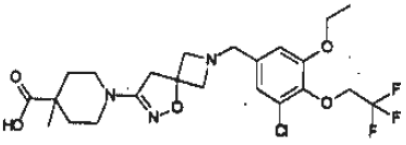
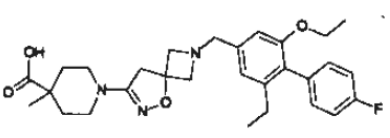
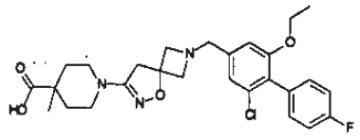
N.° de ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	MS, NMR
1	1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxilato de etilo		540,5
2	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico		512,5
3	trans-4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxilato de metilo		525,3

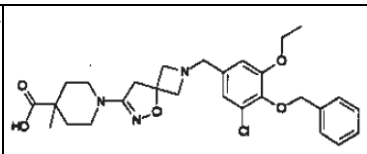
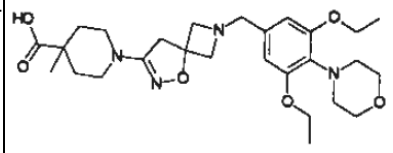
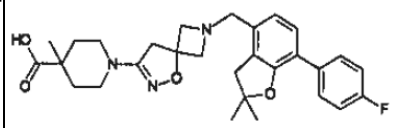
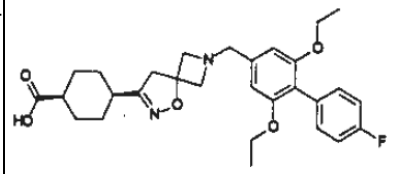
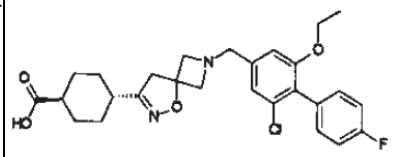
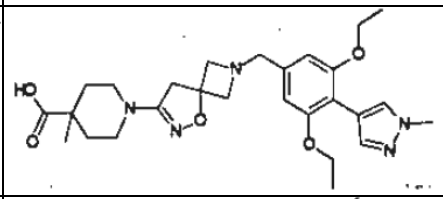
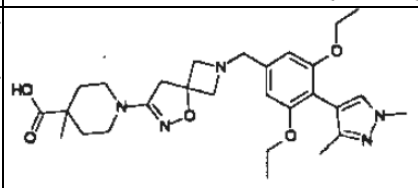
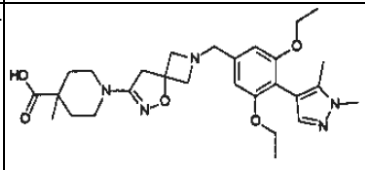
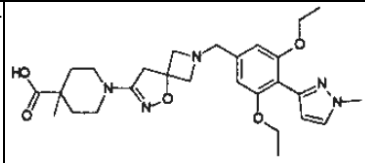
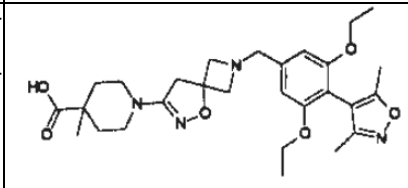
4	Ácido trans-4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico		511,3
5	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidin-4-il)acético		526,5
6	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenyl-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)azetidina-3-carboxílico		484,5
7	1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo		554,6
8	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico.		526,6
9	Ácido 1-(2-((1-etil-1H-indol-6-il)metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico		397,5
10	Ácido 1-(2-((3-cloro-1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-il)metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		543,5
11	Ácido 1-(-2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenyl-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)pirrolidina-3-carboxílico		1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (6H, t, J = 6,9 Hz), 1,95-2,16 (2H, m), 3,01-3,12 (1H, m), 3,12-3,52 (10 H, m), 3,58 (2H, s), 3,95 (4H, 1, J = 6,9 Hz), 6,61 (2H, s), 7,10-7,18 (2H, m), 7,23-7,31 (2H, m)

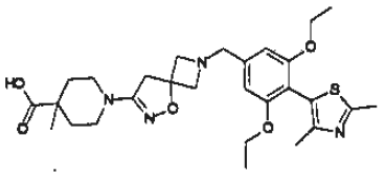
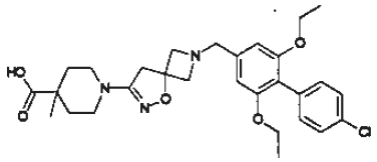
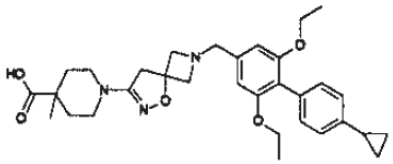
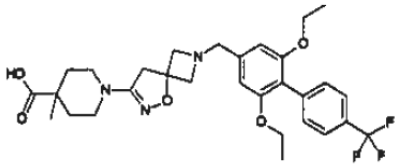
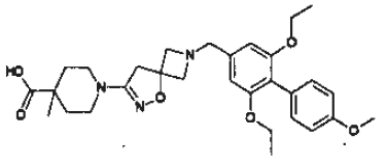
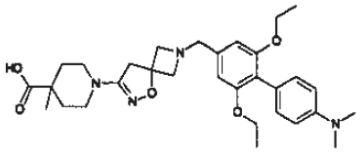
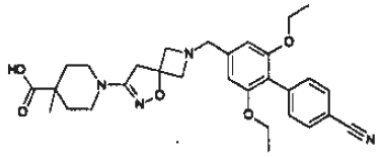
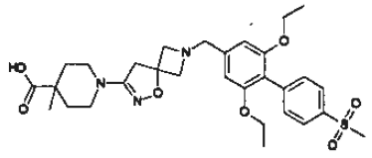
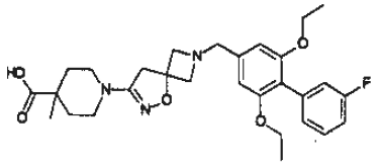
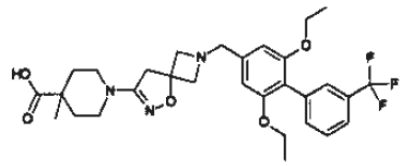
12	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenyl-4-il)metil)-8-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,09-1,19 (9H, m), 1,27-1,45 (2H, m), 1,92 (2H, t, J = 13,6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 10,5 Hz), 3,06 (1H, d, J = 7,2 Hz), 3,13 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,19-3,43 (4H, m), 3,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,59 (2H, s), 3,95 (4H, q, J = 6,9 Hz), 6,61 (2H, s),
13	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico		512,5
14	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico		530,5
15	Ácido 3-(1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidin-4-il)propiónico		540,6
16	Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		496,3
17	Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		580,5
18	Ácido 4-bencil-1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico		602,6

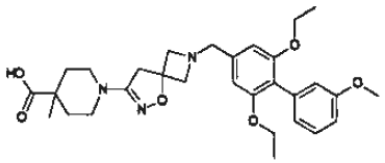
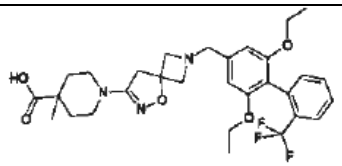
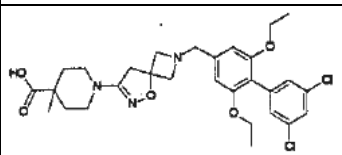
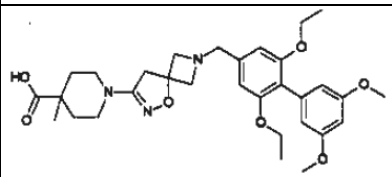
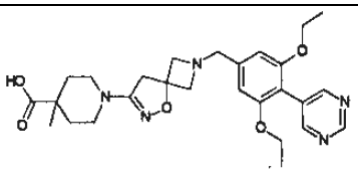
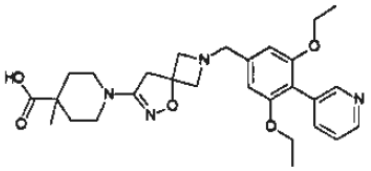
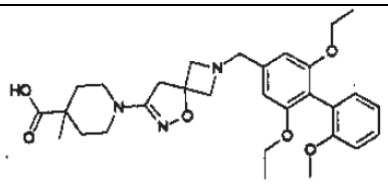
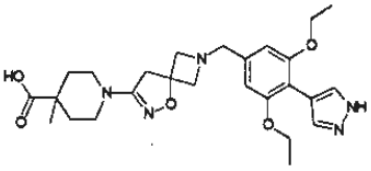
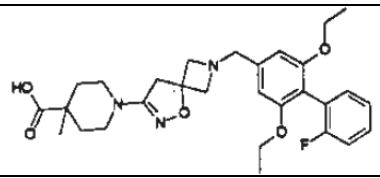
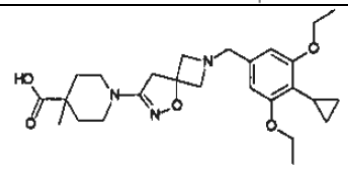
19	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico		540,6
20	Ácido 1-(2-((2,6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		482,3
21	Ácido 1-(2-((1-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d][1,3]tiazol-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		527,3
22	Ácido 4-metil-1-(2-(3-metil-5-(1-feniletoxi)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico		478,2
23	1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilato de etilo		550,5
24	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		522,5
25	Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		512,5
26	Ácido 1-(2-((4'-fluoro-2-propilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		480,5

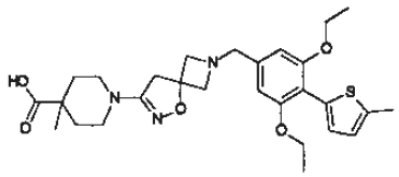
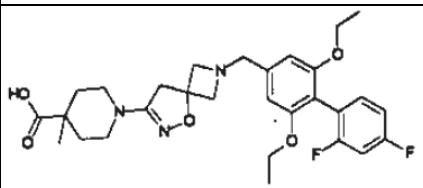
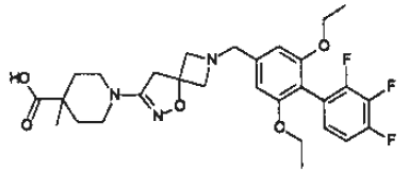
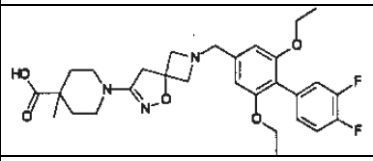
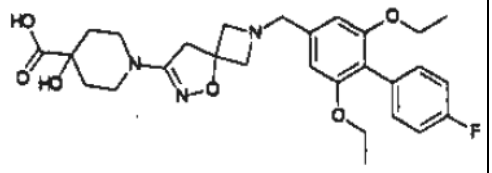
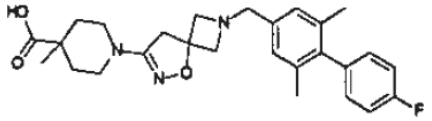
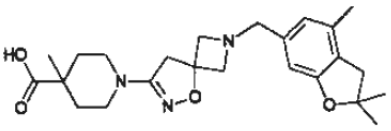
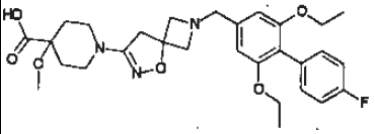
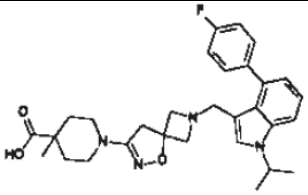
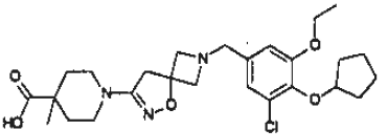
27	Ácido 1-(2-(3,5-diclorobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		412
28	Ácido 1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		480,1
29	Ácido 1-(2-((4,5-dibromo-2-tienil)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		507,9
30	Ácido 4-metil-1-(2-((1-fenil-3-(piridirin-3-il)-1H-pirazol-4-il)meti)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico		487,3
31	Ácido 1-(2-(2-bromo-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		466,1
32	Ácido 1-(2-(4-(4-fluorofenoxi)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		454,1
33	Ácido 1-(2-(4-(benciloxi)-3-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3. .4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		494,2
34	Ácido 1-(2-((7-etoxi-2,2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		458,2

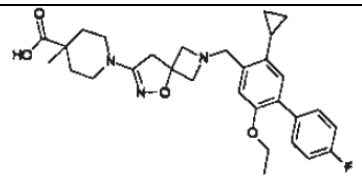
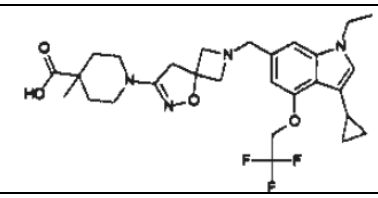
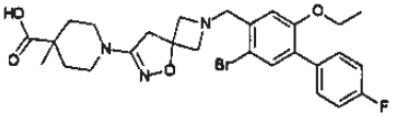
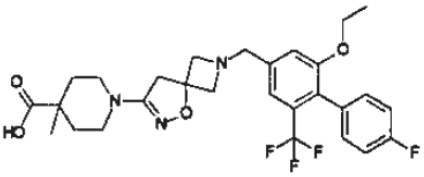
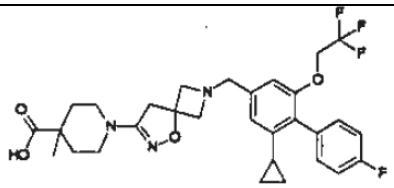
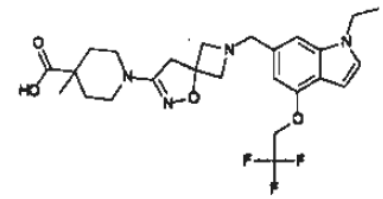
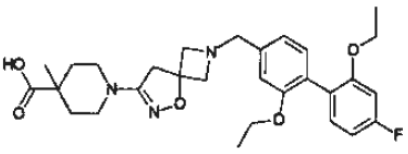
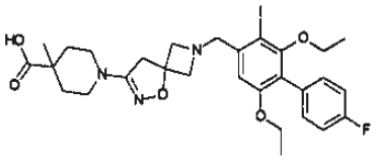
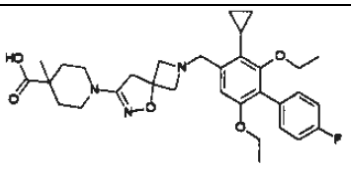
35	Ácido 1-(2-(3,5-dibromobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		502
36	Ácido 1-(2-(4-cloro-5-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		408
37	Ácido 1-(2-(3-bromobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		421,9
38	Ácido 1-(2-((2-anilino-4-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		474,2
39	Ácido 1-(2-(3-etoxi-4-((5-metil-2-fenil-1,3-oxazo1-4-il)metoxi)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		573,4
40	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-7-etoxi-1-benzofuran-5-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		468,2
41	Ácido 1-(2-(3-cloro-5-etoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		520,2
42	Ácido 1-(2-((2-etoxi-6-etil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		510,5
43	Ácido 1-(2-((2-cloro-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		516,2

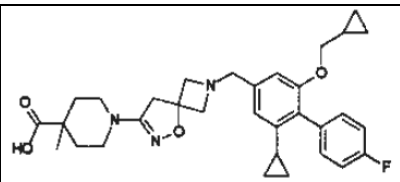
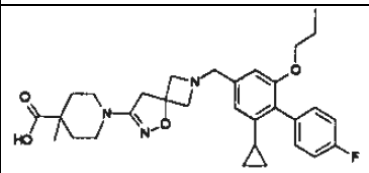
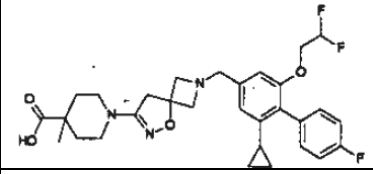
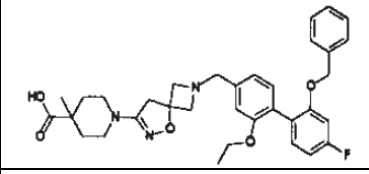
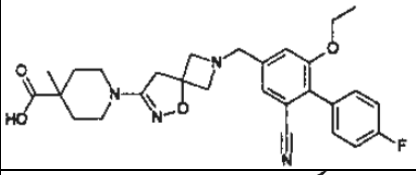
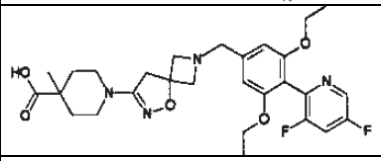
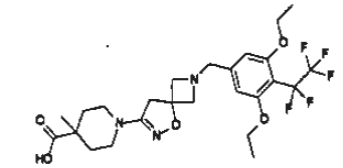
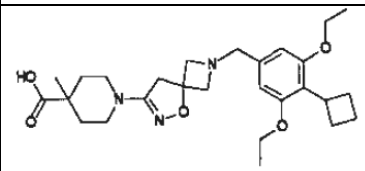
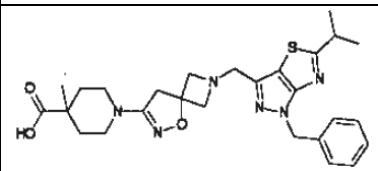
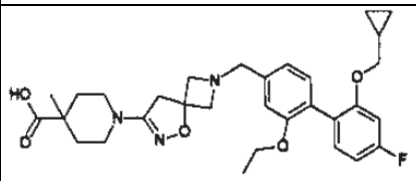
44	Ácido 1-(2-(4-(benciloxi)-3-cloro-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		528,3
45	Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(morfolin-4-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		517,5
46	Ácido 1-(2-((7-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		508,6
47	Ácido cis-4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico		511,3
48	Ácido trans-4-(2-((2-cloro-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico		501,4
49	Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		512,3
50	Ácido 1-2-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		526,3
51	Ácido 1-2-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-il)-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-i1)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		526,3
52	Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(1H-pirazol-3-pirazol-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		512,2
53	Ácido 1-2-(4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		527,3

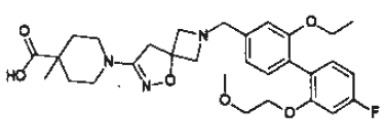
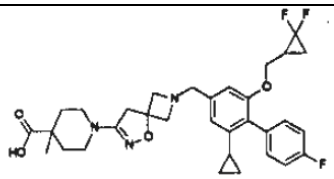
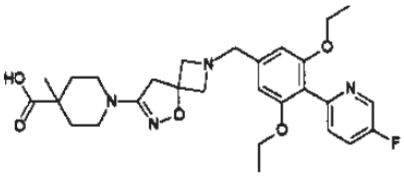
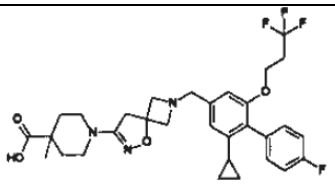
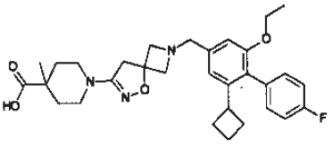
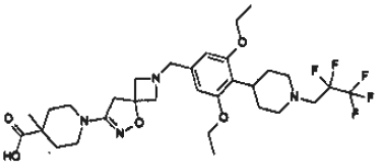
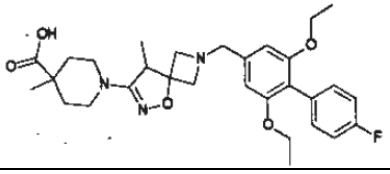
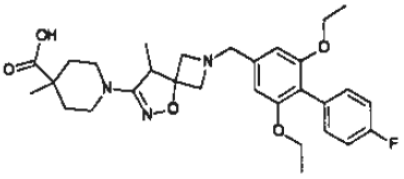
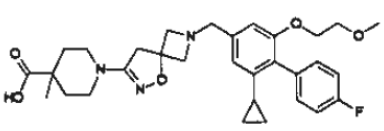
54	Ácido 1-(2-(4-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		543,3
55	Ácido 1-(2-((4'-cloro-2,6-dietoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		542,2
56	Ácido 1-(2-((4'-ciclopropil-2,6-dietoxibifenil)-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		548,3
57	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		576,2
58	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		538,3
59	Ácido 1-(2-((4'-(dimetilamino)-2,6-dietoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		551,3
60	Ácido 1-(2-((4-ciano-2,6-dietoxibifenil-4-il)metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		533,3
61	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		586,3
62	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-3'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico		526,3
63	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-3'-trifluorometil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		576,3

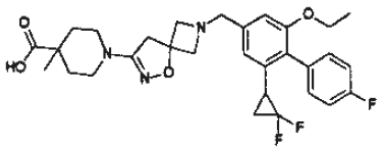
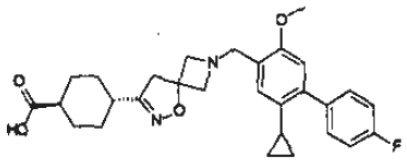
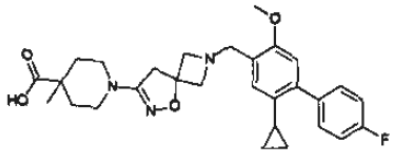
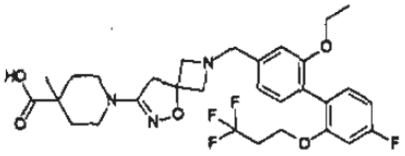
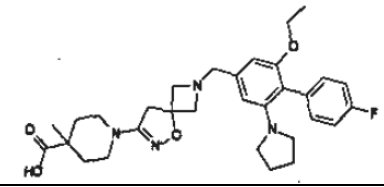
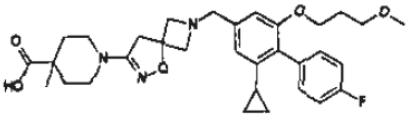
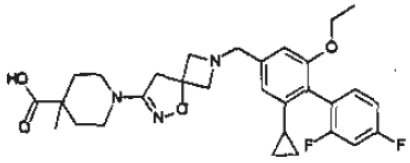
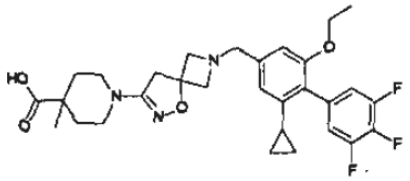
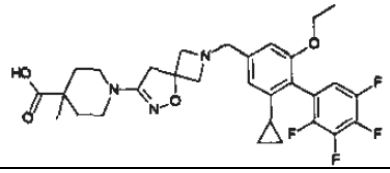
64	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-3'-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		538,3
65	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		576,3
66	Ácido 1-(2-((3'5'-dicloro-2,6-dietoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		576,2
67	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-3',5'-dimetoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		568,3
68	1-(2-(3,5-dietoxi-4-(pirimidin-5-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		510,2
69	Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(piridin-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		509,2
70	Ácido 1-(2-((2,6'-dietoxi-2'-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		536,3
71	1-(2-(3,5-dietoxi-4-(1H-pirazol-4-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		498,2
72	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-2'-fluorobifenil-4'-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4}oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		526,3
73	Ácido 1-(2-(4-ciclopropil-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		472,1

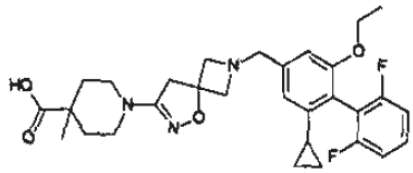
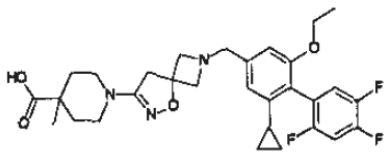
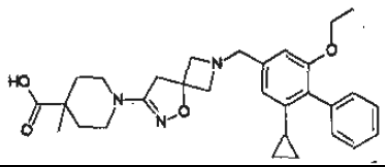
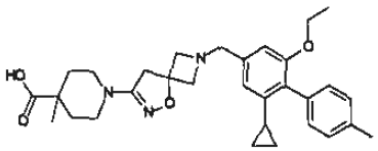
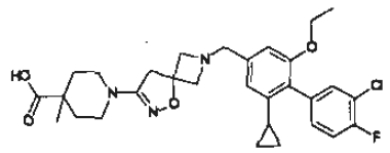
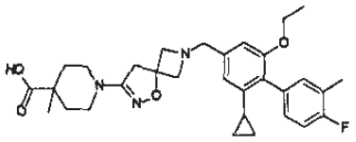
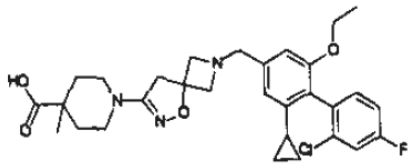
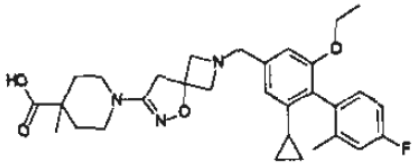
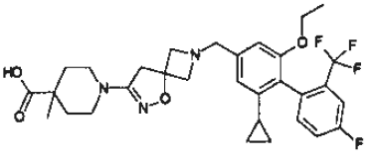
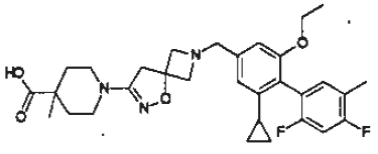
74	Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(5-metil-2-tienil)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		528,2
75	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		544,3
76	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-2',3',4'-trifluorobifenil-4-il)metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4}oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico		562,2
77	Ácido 1-(2-((2,6'-dietoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		544,4
78	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-hidroxipiperidina-4-carboxílico		528,5
79	Ácido 1-(2-((4'-fluoro-2,6-dimetilfenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		466,4
80	Ácido 4-metil-1-(2-((2,2,4-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico		428,4
81	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metoxipiperidina-4-carboxílico		542,5
82	Ácido 1-(2-((4-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		519,5
83	Ácido 1-(2-(3-cloro-4-(ciclopentiloxi)-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		506,2

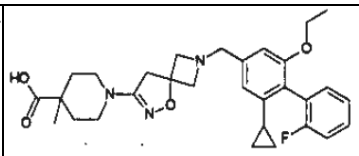
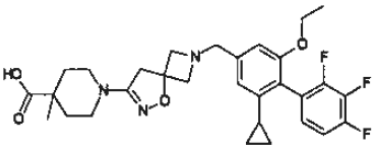
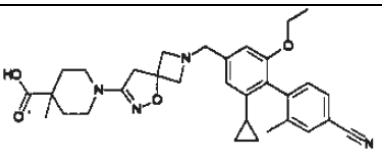
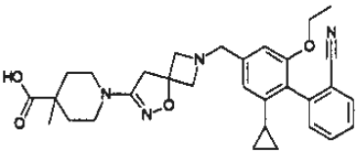
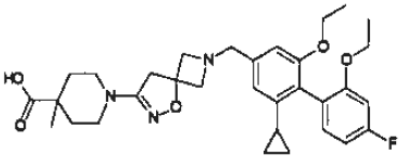
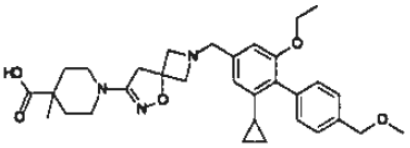
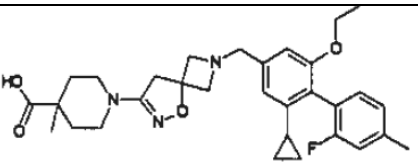
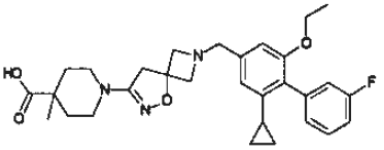
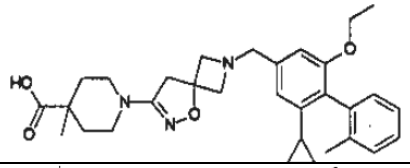
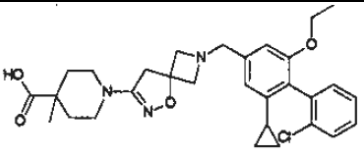
84	Ácido 1-(2-((5-ciclopropil-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		522,5
85	1-(2-((3-ciclopropil-1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		549,5
86	Ácido 1-(2-((5-bromo-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		561,4
87	Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		550,2
88	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		576,2
89	Ácido 1-(2-((1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		509,4
90	Ácido 1-(2-((2,2'-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-piperidina-4-carboxílico		526,5
91	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluoro-3-yodobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		652,4
92	Ácido 1-(2-((3-ciclopropil-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		566,5

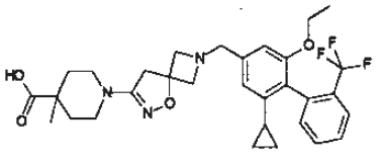
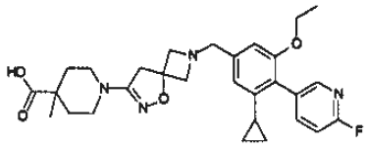
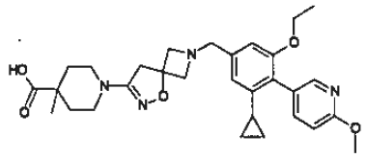
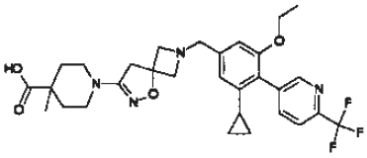
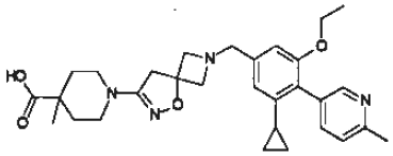
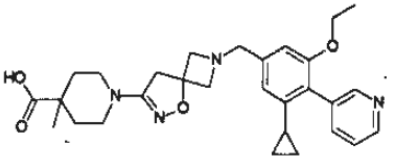
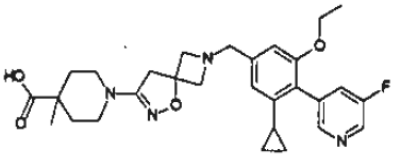
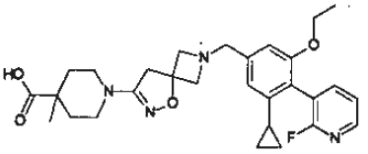
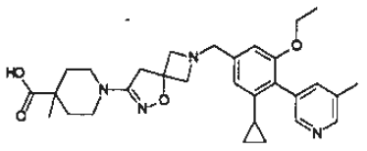
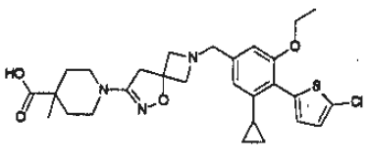
93	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		548,3
94	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		536,5
95	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2,2-difluoroetoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		558,3
98	Ácido 1-(2-((2'-(benciloxi)-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		566,5
97	Ácido 1-(2-((2-ciano-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		507,4
98	Ácido 1-(2-(4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		545,3
99	Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(pentafluoroetil)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		550,2
100	Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-3,5-dietoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		486,3
101	Ácido 1-(2-((1-bencil-5-isopropil-1H-pirazol[3.4][1,3]tiazol-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		**523,3**
102	Ácido 1-(2-((2'-(ciclopropilmetoxi)-2-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		552,5

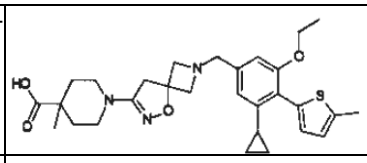
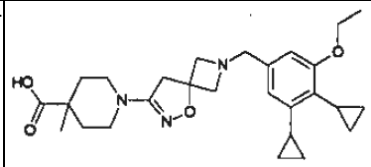
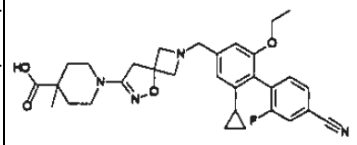
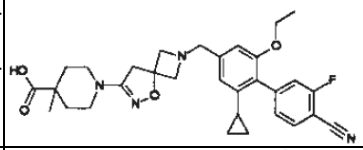
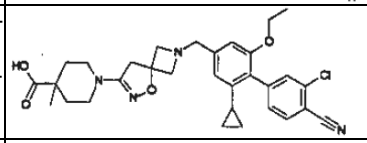
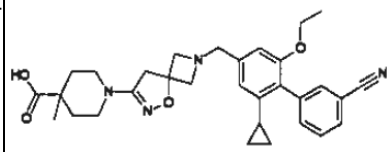
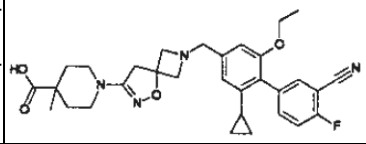
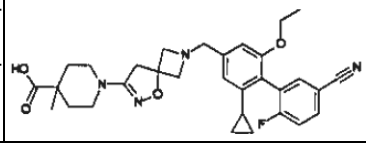
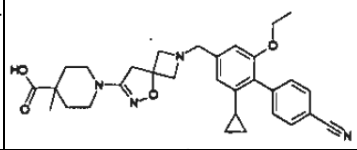
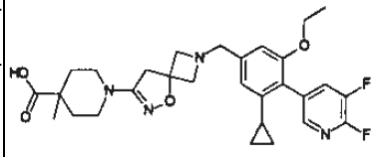
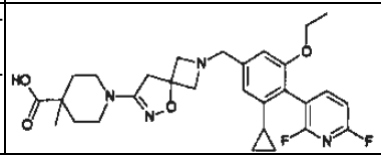
103	Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-2'-(2-metoxietoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		556,5
104	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		584,3
105	Ácido 1-(2-((3,5-dietoxi-4-(5-fluoropiridin-2-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		527,3
106	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		590,2
107	Ácido 1-(2-((2-ciclobutil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-6-metilpiperidina-4-carboxílico		536,5
108	Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperidin-4-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		647,3
109	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenyl-4-il)metil)-8-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		540,5
110	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-8-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		540,5
111	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(2-metoxietoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		552,3

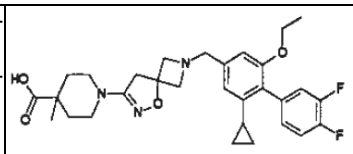
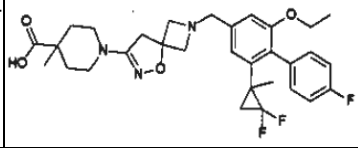
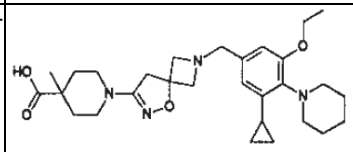
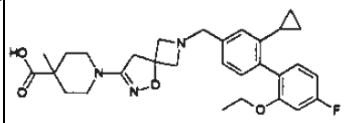
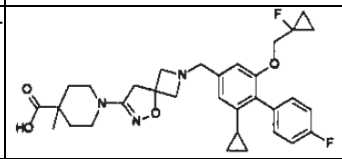
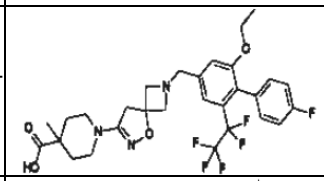
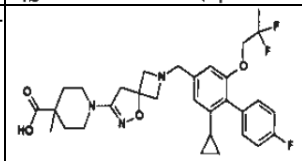
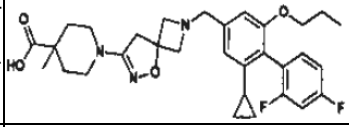
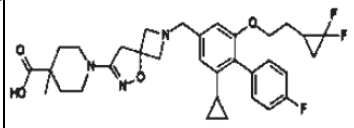
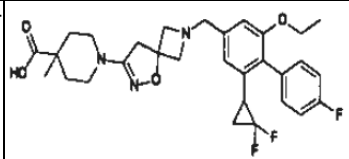
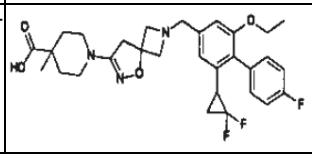
112	Ácido 1-(2-((2-(2,2-difluorociclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		558,5
113	Ácido trans-4-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		493,4
114	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		508,1
115	Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-2'-(3,3,3-trifluoropropoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		594,2
116	Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		551,3
117	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(3-metoxipropoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		566,3
118	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		540,4
119	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-3',4',5'-trifluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		558,3
120	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',3',4',5'-tetrafluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		576,2

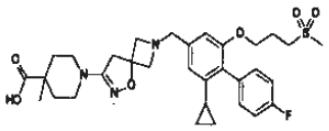
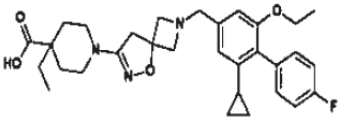
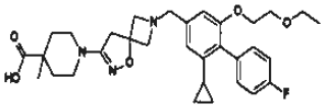
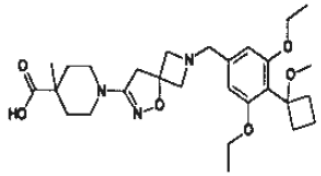
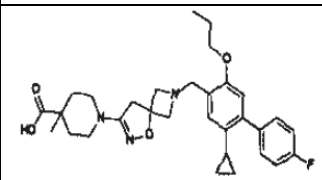
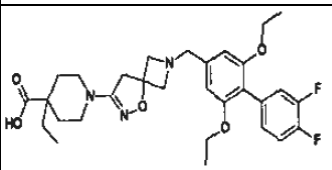
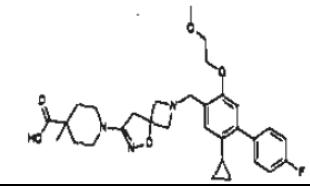
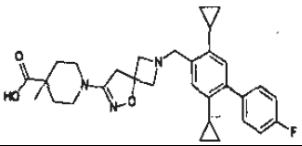
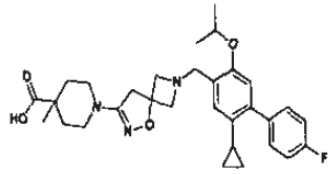
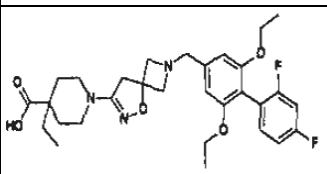
121	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',6'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		540,3
122	1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',4',5'-trifluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		558,2
123	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxibifenil-4-il)metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		504,2
124	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-metilfenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		518,3
125	Ácido 1-(2-((3'-cloro-2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		556,2
126	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		536,3
127	Ácido 1-(2-((2'-cloro-2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		556,2
128	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluoro-2'-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		536,3
129	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluoro-2'-(trifluormetil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		590,2
130	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',4'-difluoro-5'-metilbifenyl-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		554,3

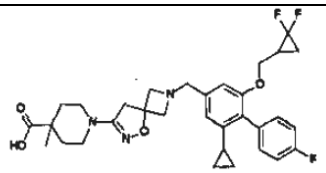
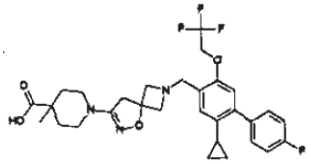
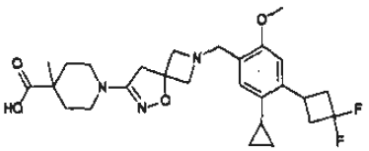
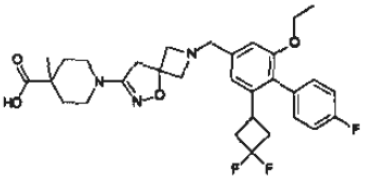
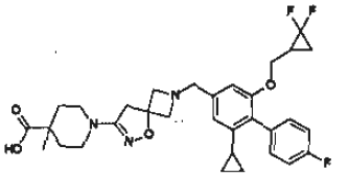
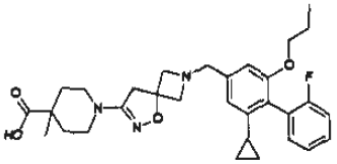
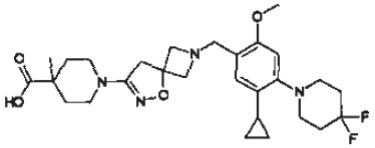
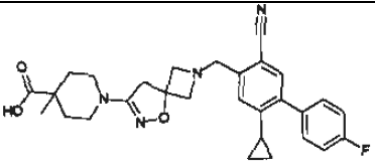
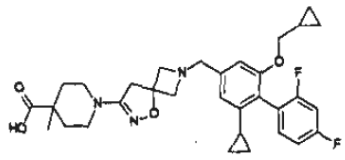
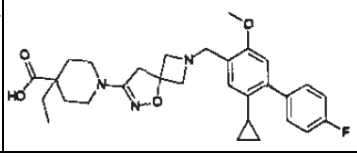
131	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-2-metilpiperidina-4-carboxílico		522,2
132	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2',3',4'-trifluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		558,3
133	Ácido 1-(2-((4'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxi-2'-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		543,3
134	Ácido 1-(2-((2'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		529,3
135	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-2',6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		566,3
136	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-(metoximetil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		548,3
137	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		536,3
138	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-3'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		522,3
139	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2'-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		518,3
140	Ácido 1-(2-((2'-cloro-2-ciclopropil-6-etoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		538,2

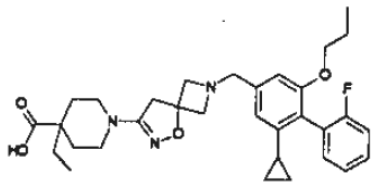
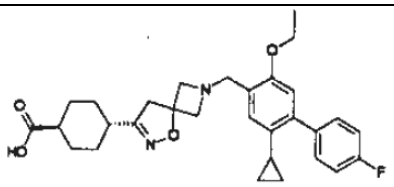
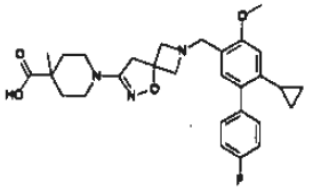
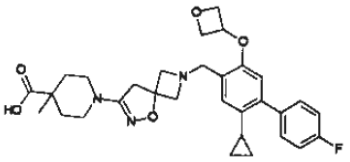
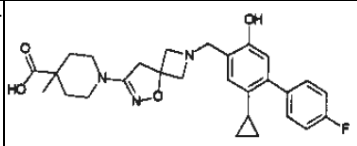
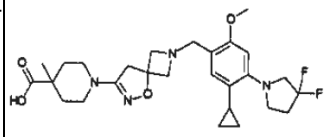
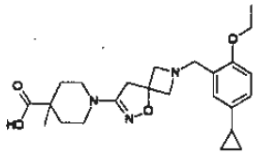
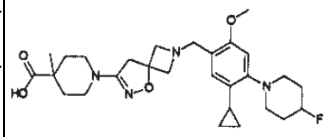
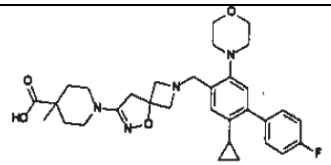
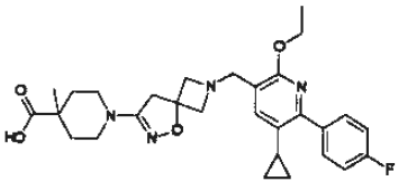
141	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		572,3
142	Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(6-fluoropiridin-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		523,3
143	Ácido 1-(2-((3-ciclopropil-5-etoxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		535,3
144	Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(6-trifluorometil-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		573,3
145	Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(6-metilpiridin-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		519,3
146	Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(piridin-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		505,3
147	Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(5-fluoropiridin-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		523,2
148	Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(2-fluoropiridin-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		523,2
149	Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(5-metilpiridin-3-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		519,3
150	Ácido 1-(2-(4-(5-cloro-2-tienil)-3-ciclopropil-5-etoxibencil) -5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		544,2

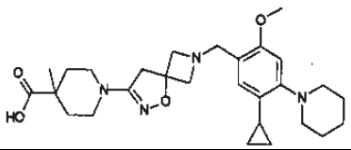
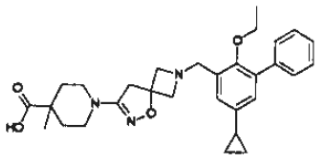
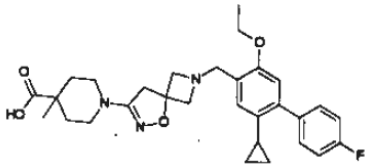
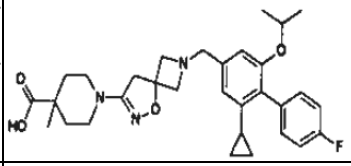
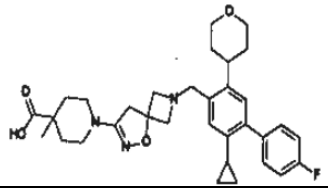
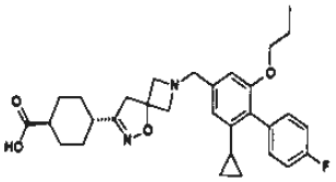
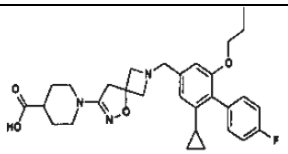
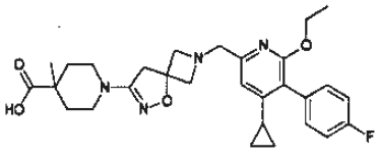
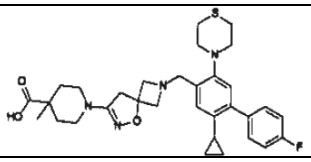
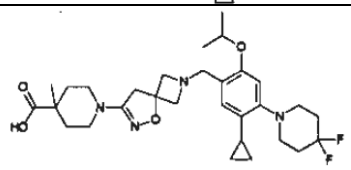
151	Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(5-metil-2-tienil)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		524,2
152	Ácido 1-(2-(3,4-diciclopropil-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		468,2
153	Ácido 1-(2-((4'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		547,3
154	Ácido 1-(2-((4'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxi-3'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		547,3
155	Ácido 1-(2-((3'-cloro-4'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		536,3
156	Ácido 1-(2-((3'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		529,3
157	Ácido 1-(2-((3'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		547,3
158	Ácido 1-(2-((5'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxi-2'-fluorofenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		547,2
159	Ácido 1-(2-((4'-ciano-2-ciclopropil-6-etoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		529,3
160	Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-4-(5,6-difluoropiridin-3-il)-5-etoxibifenil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		541,3
161	Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-4-(2,6-difluoropiridin-3-il)-5-etoxibifenil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		541,3

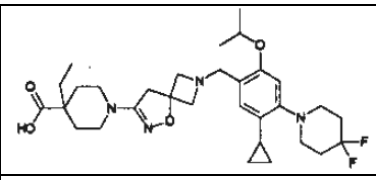
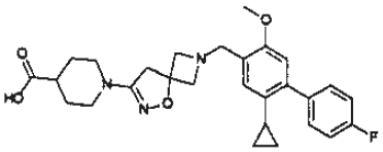
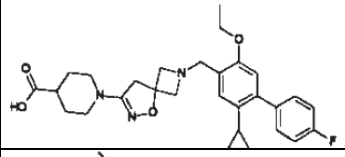
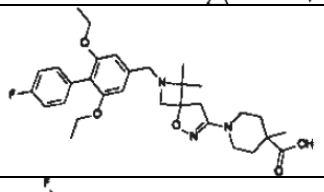
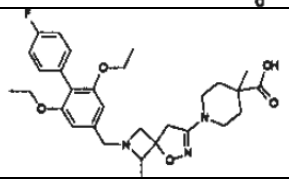
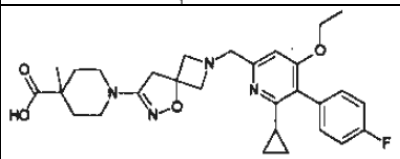
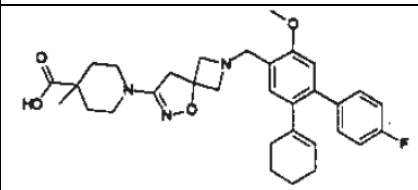
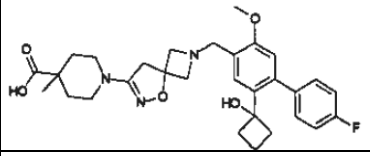
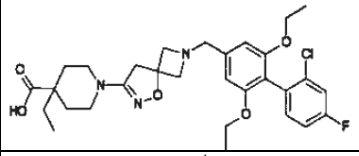
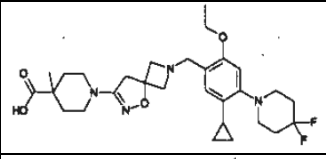
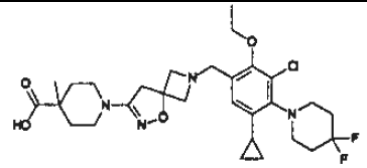
162	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		540,4
163	Ácido 1-(2-((2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		572,4
164	Ácido 1-(2-(3-ciclopropil-5-etoxi-4-(piperidin-1-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		511,3
165	Ácido 1-(2-(2-ciclopropil-2'-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxilico		522,4
166	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-((1-florociclopropil)metoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		566,4
167	Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-(pentafluoroetil)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		600,4
168	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2,2-difluoropropoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		572,4
169	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		554,3
170	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(2-(2,2-difluorociclopropil)etoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		598,4
171	Ácido 1-(2-((2,2-difluorociclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		558,3
172	Ácido 1-(2-((2-(2,2-difluorociclopropil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		558,3

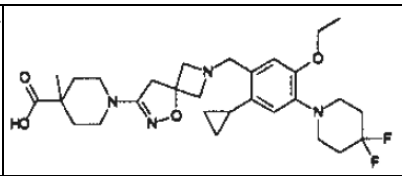
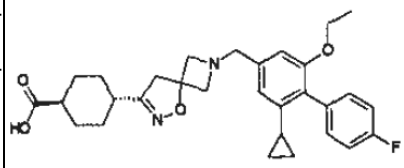
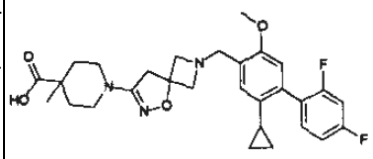
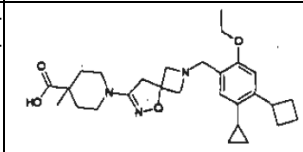
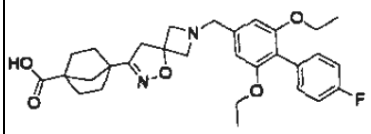
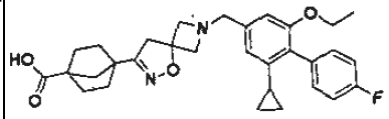
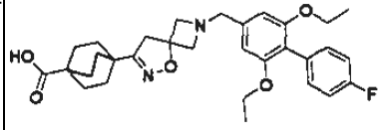
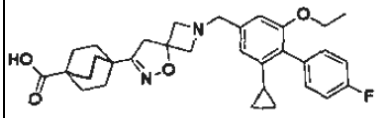
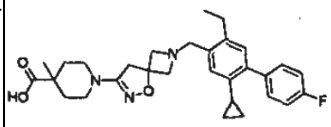
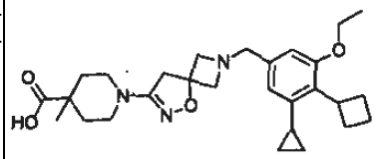
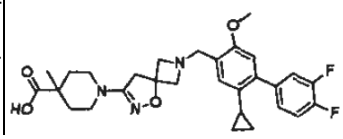
173	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil)-4'-fluoro-6-(3-(metilsulfonil)propoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		614,5
174	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		536,3
175	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil)-6-(2-etoxietoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		566,5
176	Ácido 1-(2-(3,5-dietoxi-4-(1-metoxiciclobutil)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		516,5
177	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		536,3
178	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-3',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		558,4
179	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(2-metoxietoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		552,2
180	Ácido 1-(2-((2,5-diciclopropil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		518,1
181	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-isopropoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		536,1
182	Ácido 1-(-2-((2,6-dietoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico		556,4

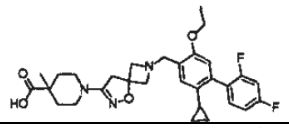
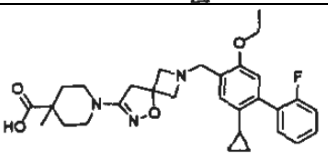
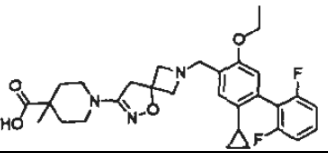
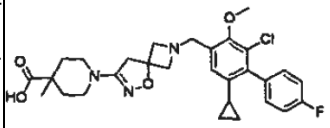
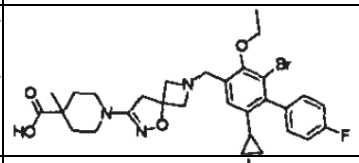
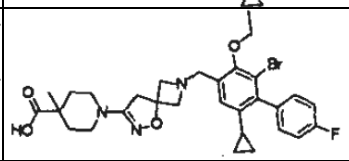
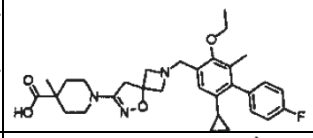
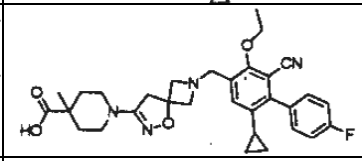
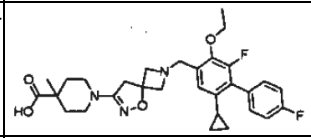
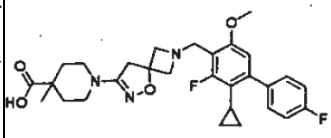
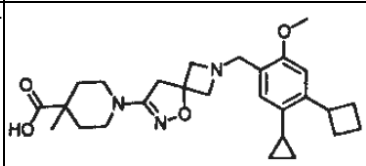
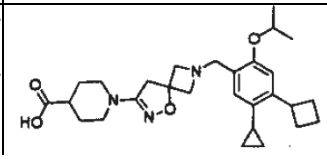
183	Ácido 1-2-((2-ciclopropil-6-(((1R)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		584,4
184	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		576,2
185	Ácido 1-(2-(5-ciclipropil-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		504,4
186	Ácido 1-(2-((2-(3,3-difluorociclobutil)-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		572,4
187	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(((1S)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		584,4
188	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-2'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		536,4
189	Ácido 1-(2-(5-ciclipropil-4-(4,4-difluoropiridin-1-il)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		533,4
190	Ácido 1-(2-((5-ciano-2-ciclopropil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		521,1
191	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		566,5
192	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico		522,2

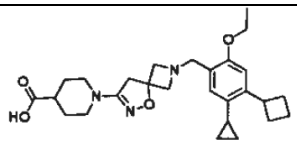
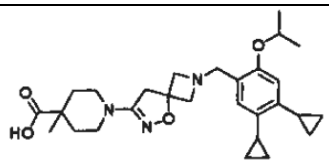
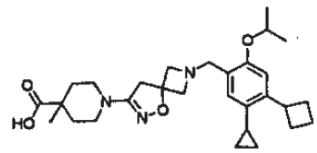
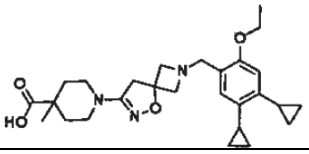
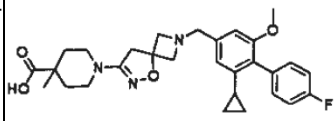
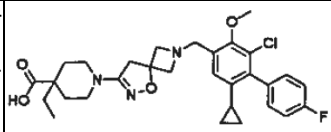
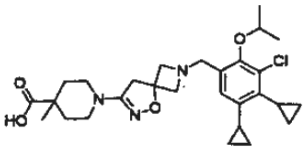
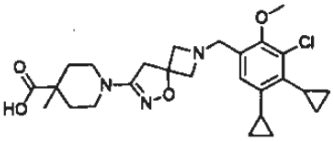
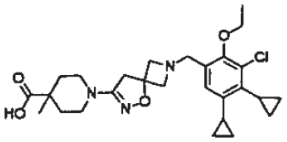
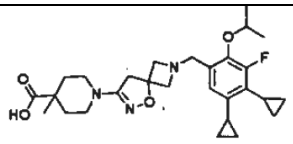
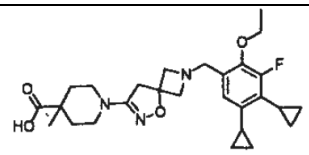
193	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-2'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico		550,4
194	Ácido trans-4-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico		507,4
195	Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-4'-fluoro-4-metoxibifenil-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		508,4
196	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(oxetano-3-iloxi)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		550,3
197	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-hidroxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		494,2
198	Ácido 1-(2-(5-ciclipropil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		519,4
199	Ácido 1-(2-(5-ciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		428,4
200	Ácido 1-(2-(5-ciclipropil-4-(4-fluoropiridin-1-il)-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		515,4
201	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(morfolin-4-il)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		563,3
202	Ácido 1-(2-((5-ciclopropil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		523,4

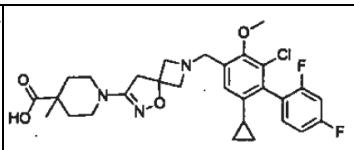
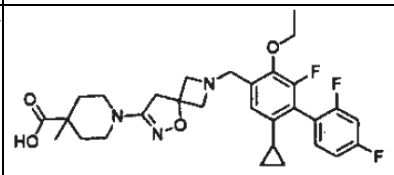
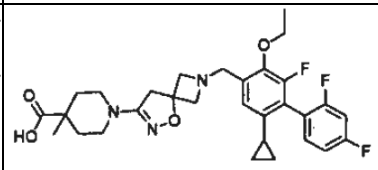
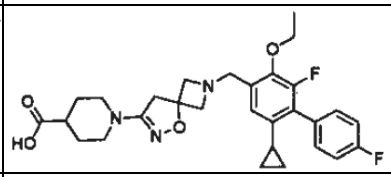
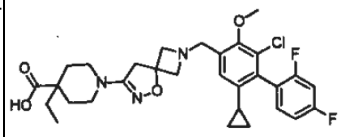
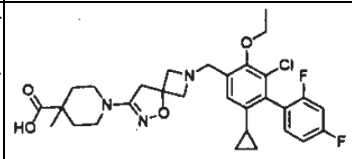
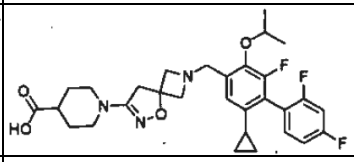
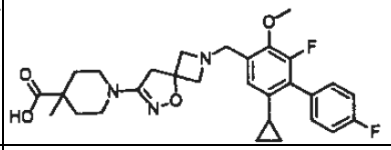
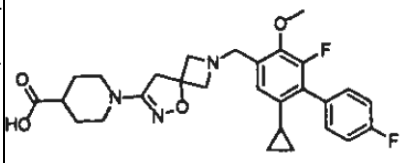
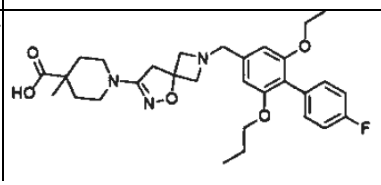
203	Ácido 1-(2-(5-ciclopropil-2-metoxi-4-(piperidin-1-il)bencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		497,4
204	Ácido 1-(2-((5-ciclopropil-2-etoxibifenil-3-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		504,4
205	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		522,4
206	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-isopropoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		536,5
207	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		532,3
208	Ácido trans-4-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico		521,5
209	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico		522,5
210	Ácido 1-(2-((4-ciclopropil-6-etoxi-5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		523,4
211	Ácido 1-((2-(2-ciclopropil-4'-fluoro-5-(tiomorfolin-4-il)bifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		578,1
212	Ácido 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiridin-1-il)-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		561,5

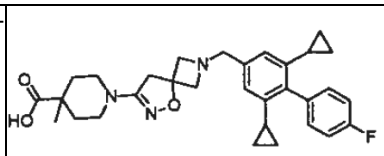
213	Ácido 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4,4-(difluoropiperidin-1-il)-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico		575,5
214	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico		494,2
215	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-4'-fluorbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico		508,3
216	Ácido 1-(2-((2-dietoxi-4-fluorobifenil-4-il)metil)-1,1-dimetil-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico		554,2
217	Ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-1-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		540,2
218	Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-4-etoxi-5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		523,5
219	Ácido 1-(2-((2-(ciclohex-1-en-1-il)-4'-fluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		548,1
220	Ácido 1-(2-((4'-fluoro-2-(1-hidroxiciclobutil)-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		538,1
221	Ácido 1-(2-((2-cloro-2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico		574,4
222	Ácido 1-(2-(5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		547,5
223	Ácido 1-(2-(3-cloro-5-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		581,4

224	Ácido 1-(2-(2-ciclopropil-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		547,5
225	Ácido trans-4-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)ciclohexanocarboxílico		507,4
226	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-2',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		526,1
227	Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		462,3
228	Ácido 4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico		523,2
229	Ácido 4-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico		519,2
230	Ácido 4-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2,2,2]octano-1-carboxílico		537,2
231	Ácido 4-(2-((2-ciclopropil-6-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)-metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)biciclo[2.2.2]-1-carboxílico		533,3
232	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-5-etil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		506,3
233	Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-3-ciclopropil-5-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-5-metilpiperidina-4-carboxilico		482,2
234	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-3',4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		526,2

235	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		540,3
236	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-2'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		522,2
237	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-5-etoxi-2',6'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6- diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metil)piperidina-4-carboxílico		540,3
238	Ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		542,1
239	Ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		556,2
240	Ácido 1-(2-((2-bromo-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		600,1
241	Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluoro-2-metilbifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		536,2
242	Ácido 1-(2-((2-ciano-6-ciclopropil-3-etoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidine-4-carboxílico		547,2
243	Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		540,3
244	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-3,4'-difluoro-5-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		526,2
245	Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		468,2
246	Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibenil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]o ct-6-en-7-il)piperidinea-4-carboxílico		482,2

247	Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]o ct-6-en-7-il)piperidinea-4-carboxílico		468,2
248	Ácido 1-(2-(4,5-diciclopropil-2-isopropoxibenil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		482,2
249	Ácido 1-(2-(4-ciclobutil-5-ciclopropil-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)4-metilpiperidina-4-carboxílico		496,3
250	Ácido 1-(2-(4,5-diciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		468,2
251	Ácido 1-(2-((2-ciclopropil-4'-fluoro-6-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		508,2
252	Ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-etilpiperidina-4-carboxílico		556,2
253	Ácido 1-(2-(3-cloro-4,5-diciclopropil-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4)oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		516,2
254	Ácido 1-(2-(3-cloro-4,5-diciclopropil-2-metoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		488,2
255	Ácido 1-(2-(3-cloro-4,5-diciclopropil-2-etoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		502,2
256	Ácido 1-(2-(4,5-diciclopropil-3-fluoro-2-isopropoxibencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		500,3
257	1-(2-(4,5-diciclopropil-2-etoxi-3-fluobencil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		486,2

258	Ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-2',-4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		560,1
259	Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		544,1
260	Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		558,2
261	Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-3-etoxi-2,4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)piperidina-4-carboxílico		526,1
262	Ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-2',4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		574,1
263	Ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-3-etoxi-2',4'-difluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		574,1
264	Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-2,2',4'-trifluoro-3-isopropoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il) piperidina-4-carboxílico		558,2
265	Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		526,1
266	Ácido 1-(2-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il) piperidina-4-carboxílico		512,1
267	Ácido 1-(2-((2-etoxi-4'-fluoro-6-propoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		540,1

268	Ácido 1-(2-((2,6-diciclopropil-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico		518,1

Ejemplo de prueba 1:

Evaluación de la actividad antagonista contra SSTR5 humana mediante una concentración de cAMP intracelular como indicador

Se llevó a cabo la medición de la concentración de cAMP intracelular mediante el uso de un kit HTRF cAMP dynamic 2 (fabricado por Cisbio). Se agregó un compuesto de prueba, que se diluyó con un amortiguador de ensayo (HEPES 5 mM (pH 7,5) (fabricado por Invitrogen Corp.), BSA libre de ácidos grasos al 0,1 % (fabricado por Sigma-Aldrich, Inc.), HBSS (fabricado por Invitrogen Corp.) que contenía IBMX 500 µM (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd) por 2 µL/pocillo a una placa blanca de 384 pocillos (fabricado por Greiner) de forma tal que una concentración final se volvió 1 µM. Se fundió una solución madre congelada, que expresó de forma estable células CHo con deficiencia de dihidrofolato reductasa (dhfr-) en las que el gen SSTR5 humano (n.º de acceso NM001053) en una cámara termoestático a 37 ºC y se suspendió en medio de subcultivo (medio preparado a partir de MEM alfa Nikken Biomedical Institute Ltd.), suero dializado al 10 % (fabricado por Gemini Co., Ltd.) y gentamicina 50 µg/mL (fabricado por Invitrogen Corp.). Luego de centrifugar la suspensión celular, la suspensión celular se resuspendió mediante el uso de un amortiguador de ensayo y el resultado se agregó a cada pocillo por 2 µg/pocillo para que sea de 3760 células/pocillos. Luego de que se mezclaron un compuesto de prueba y células, el resultado se incubó durante 15 minutos. Se agregó un amortiguador de ensayo que contiene 1 nM de somatostatina 14 (fabricado por PEPTIDE INSTITUTE, INC.) y 0,3 µM de forskolina (fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd) como una concentración final por 2 µM/pocillo, y se llevó a cabo la incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Cada uno de cAMP-d2 y anti-cAMP-criptato se agregó por 3 µL/pocillo, se dejó asentar durante 60 minutos a temperatura ambiente y se midió la FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia) mediante un lector Envision Multi-label (fabricado mediante Perkin Elmer Inc.). Mediante la curva de calibración preparada a partir de la intensidad de FRET de los grupos de pocillos en los que se agregó cAMP como una concentración arbitraria a cualquier amortiguador de prueba, se convirtió la intensidad de FRET de los pocillos en los que se agregó un grupo del compuesto de prueba en una concentración cAMP. Se calculó la actividad inhibitoria de los compuestos mediante el uso de la siguiente ecuación
Actividad inhibitoria (%) = (C - B) / (A - B) x 100

A: concentración cAMP de pocillos calculada a partir de pocillos en los que se agregó 0,3 µM de forskolina

B: concentración cAMP de pocillos calculada a partir de pocillos en los que se agregaron 0,3 µM de forskolina y 1 nM de somatostatina 14

C: concentración cAMP de pocillos en los que se agregaron 0,3 µM de forskolina, 1 nM de somatostatina 14 y 1 pM del compuesto de evaluación

Se describen las tasas de inhibición (%) en la Tabla 2 con respecto al SSTR5 en una concentración de 1 µM de un compuesto de evaluación

[Tabla 2]

N.° de ejemplo	Tasa de inhibición (%) con respecto a SSTR5 en concentración de 1µM	N.° de ejemplo	Tasa de inhibición (%) con respecto a SSTR5 en concentración de 1µM
1	72	163	83
2	**120**	164	94
3	89	166	109
4	102	167	102
7	62	168	90
8	104	169	91
12	103	171	97
16	103	172	91

17	83	174	111
19	91	178	88
23	90	182	100
24	105	183	101
42	114	185	85
43	83	186	102
77	80	187	96
84	85	188	112
87	108	189	99
88	114	191	83
93	96	192	117
94	88	193	105
95	90	194	117
97	94	202	101
100	108	205	89
104	100	206	101
106	91	208	85
107	111	209	105
109	103	210	116
112	102	214	96
113	95	215	111
114	111	217	95
118	90	225	97
162	102		

Como se muestra claramente en la Tabla 2, los compuestos de la presente invención exhibieron una acción antagonista contra SSTR5 excelente.

Ejemplo de prueba 2:

Evaluación de la actividad antagonista de SSTR5 humana mediante una concentración de cAMP intracelular como indicador

Se llevó a cabo la medición de la concentración de cAMP intracelular mediante el uso de un kit HTRF cAMP dynamic 2 (fabricado por Cisbio). Se agregó un compuesto de prueba que se diluyó con un amortiguador de ensayo (HEPES 5 mM (pH 7,5) (fabricado por Invitrogen Corp.), BSA libre de ácidos grasos al 0,1 % (fabricado por Sigma-Aldrich, Inc.), HBSS (fabricado por Invitrogen Corp.) que contenía IBMX 500 µM (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd) por 2 µL/pocillo a una placa blanca de 384 pocillos (fabricado por Greiner) de forma tal que una concentración final se volvió 1 µM. Se fundió una solución madre congelada, que expresó de forma estable células CHo con deficiencia de dihidrofolato reductasa (dhfr-) en las que el gen SSTR5 humano (n.º de acceso NM001053) en una cámara termoestática a 37 ºC y se suspendió en medio de subcultivo (medio preparado a partir de MEM alfa (preparado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), suero dializado al 10 % (fabricado por Gemini Co., Ltd.) y gentamicina 50 µg/mL (fabricada por Invitrogen Corp.). Luego de centrifugar la suspensión celular, la suspensión celular se resuspendió mediante el uso de un amortiguador de ensayo y el resultado se agregó a cada pocillo por 2 µg/pocillo para que sea de 4000 células/pocillos. Luego de que un compuesto de evaluación y células se incubaron durante 15 minutos. Se agregó un amortiguador de ensayo que contiene 0,1 nM de somatostatina 28 (fabricado por Toray Research Center) y 0,3 µM de forskolina (fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd) como una concentración final cada 2 µM/pocillo, y se llevó a cabo la incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Cada uno de cAMP-d2 y anti-cAMP-criptato se agregó por 3 µL/pocillo, se dejó asentar durante 60 minutos a temperatura ambiente y se midió la FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia) mediante un lector Envision Multi-label (fabricado mediante Perkin Elmer Inc.). Mediante la curva de calibración preparada a partir de la intensidad de FRET de los grupos de pocillos en los que se agregó cAMP como una concentración arbitraria a un amortiguador de prueba, se convirtió la intensidad de FRET de los pocillos en los que se agregó un grupo del compuesto de prueba en una concentración cAMP. Se calculó la actividad inhibitoria de los compuestos mediante el

uso de la siguiente ecuación.

Actividad inhibitoria (%) = (C - B) / (A - B) x 100

A: concentración cAMP de pocillos calculada a partir de pocillos en los que se agregó 0,3 μM de forskolina

B: concentración cAMP de pocillos calculada a partir de pocillos en los que se agregaron 0,3 μM de forskolina y 1 nM de somatostatina 28

C: concentración cAMP de pocillos en los que se agregaron 0,3 μM de forskolina, 1 nM de somatostatina 28 y 1μM del compuesto de evaluación

Se describen las tasas de inhibición (%) en la Tabla 3 con respecto al SSTR5 en una concentración de 1 μM de un compuesto de evaluación

[Tabla 3]

N.° de ejemplo	Tasa de inhibición (%) con respecto a SSTR5 en concentración de 1μM
238	99
239	94
248	102
250	98
256	121
257	117
258	124
259	90
261	92
262	100
265	92
266	88

Como se muestra claramente en la Tabla 3, los compuestos de la presente invención exhibieron una acción antagonista contra SSTR5 excelente.

Ejemplo de prueba 3:

Evaluación del efecto de disminución de glucosa

Se adquirieron ratones C57BL/6J de 8 semanas de edad de CLEA Japan, Inc. Luego de una alimentación con una dieta alta en grasas (HFD; D12492, Research Diets, Inc.) durante una semana, el peso de los ratones se midió un día antes del experimento y los ratones se separaron en grupos en función del peso. En el día del experimento, se administró de forma oral un vehículo (una solución de metilcelulosa al 0,5 %) o un fármaco de prueba (una suspensión de metil celulosa al 0,5 %) 1 hora luego de que se iniciara el ayuno y la carga de glucosa se proporcionó oralmente 9 horas después de iniciar el ayuno. Justo antes de la carga de glucosa, se midió la glucosa en sangre de la cola (BG, por sus siglas en inglés) y la BG se midió nuevamente de la cola 10 minutos, 30 minutos, 60 minutos y 120 minutos luego de la carga de glucosa. Todos los valores se indicaron con un promedio ± desviación estándar (SD, por sus siglas en inglés) y en el análisis estadístico, se utilizó el test Williams para el caso de variación similar y se utilizó la evaluación de Shirley-Wiliams para la variación diferente en la comparación del grupo vehículo y el grupo del fármaco de evaluación El resultado se mostró en la tabla a continuación:

[Tabla 4]

compuestos	dosis	pre	10 min	30 min	60 min	120 min	AUCpre-120min
vehículo	0	169± 14	330±42	462±61	440 ± 40	217 ±26	728 ± 66
Ejemplo 238	3 mg/kg	148± 19	261 ±42 ##	350±49 ###	345±38 ##	188 ±22	576±52 ###

MearttSD, n=6, ## p<0,01, ### p<0,001 (prueba de Williams)

Como se muestra claramente en la Tabla 4, los compuestos de la presente invención exhibieron un efecto de disminución de la glucosa.

Ejemplo de prueba 4:

Medición de la actividad de hERG mediante Ion Works Quattro

Se adquirió una cepa celular CYL3038 que tiene hERG expresado de forma estable de Millipore LIMITED. Se preparó un subcultivo de CYL3038 mediante el uso de un medio Ham's F-12 que contiene PBS al 10 % y Geneticina 500 pg/mL, en presencia de CO_2 al 5 % a 32 ºC. Se midió la inhibición de hERG en ese momento mediante el modo PPC del IonWorks Quattro (Molecular Devices, Inc.). Se utilizó como fluido extracelular PBS (+). Como fluido de intracelular, se utilizó un amortiguador HEPES 20 mM (pH 7,3) que contiene KCl 140 mM, $MgCl_2$ 2 mM y EGTA 1 mM, y se perforó la célula mediante anfotericina. En lo que respecta al protocolo de voltaje, se estableció el potencial de mantenimiento a -80 mV, el voltaje de prepulso se estableció a 40 mV (2 segundos) y el voltaje de pulso de prueba se estableció a -50 mV (2 segundos). Los valores de corriente antes y luego de la adición del compuesto se registraron respectivamente como corrientes de hERG antes del compuesto y corrientes de hERG luego del compuesto. El tiempo de exposición se estableció a 5 minutos. La tasa de inhibición (%) de la corriente hERG en función de la ecuación como se muestra a continuación:

% de inhibición de hERG = 100 - (corriente hERG luego del compuesto / corriente hERG antes del compuesto) x

[Tabla 5]

N.° de ejemplo	% de inhibición de hERG (10 μM)
8	13
238	10
265	18

Como se muestra en la Tabla 5, los compuestos de la presente invención exhibieron una tasa de inhibición de hERG baja.

Formulación del Ejemplo1 (Preparación de cápsulas)

1) Compuesto de ejemplo 1,30 mg

2) Celulosa en polvo fino 10 mg

3) Lactosa 19 mg

4) Estearato de magnesio 1 mg

Total 60 mg

Se mezclaron 1), 2), 3) y 4) y el material mezclado se coloca en una cápsula de gelatina.

Formulación de Ejemplo 2 (Preparación de tabletas)

1) Compuesto de ejemplo 1,30 mg

2) Lactosa 50 g

3) Almidón de maíz 15 g

4) Calcio de carboximetilcelulosa 44 g

5) Estearato de magnesio 1 g

1000 tabletas Total 140 g

La cantidad total de 1), 2) y 3) y 30 g de 4) se amasan con agua, se secan al vacío y se lleva a cabo la granulación. Se mezclan 14 g de 4) y 1 g de 5) con los gránulos y el resultado se coloca en tabletas mediante el uso de una máquina de fabricación de tabletas.

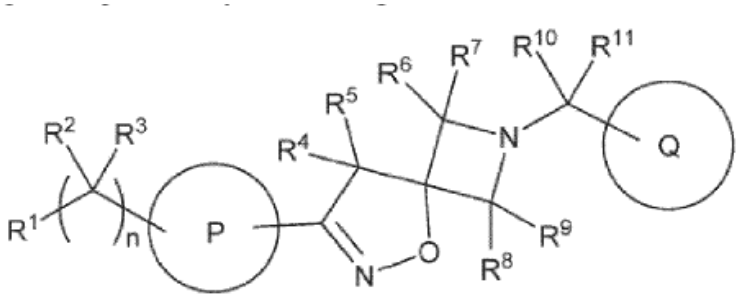
Por lo tanto, se obtienen 1000 tabletas que contienen 30 g del compuesto del Ejemplo 1 por cada tableta.

Aplicación industrial

Los compuestos de la invención tienen una acción antagonística contra el receptor de somatostatina subtipo 5 y son útiles en la prevención y tratamiento de diabetes y obesidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



donde el anillo P es un anillo no aromático opcionalmente sustituido;

el anillo Q es un anillo de hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido C_{6-14} o un heterociclo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

R^1 es CO_2Ra en donde Ra es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-16};

R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6};

R^4 y R^5 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-10};

R^6, R^7, R^8 y R^9 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6},

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6}; y

n es un número entero 0 a 2,

o una sal del mismo.

2. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en donde el anillo P es piperidina o ciclohexano, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6}.

3. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en donde el anillo Q es

benceno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (c) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente halogenado grupo cicloalquilo, (d) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros con 1 a 3 átomos de halógeno y (e) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

4. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en donde R^1 es CO_2H.

5. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en donde R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son átomos de hidrógeno.

6. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en donde n es 0.

7. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en donde el anillo P es piperidina o ciclohexano, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6};

el anillo Q es

benceno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógenos, (c) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente halogenado, (d) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y (e) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

R^1 es CO_2H;

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son átomos de hidrógeno; y n es O.

8. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en donde el anillo P es piperidina opcionalmente sustituida con un grupo alquilo C_{1-6};

el anillo Q es

benceno opcionalmente sustituido con 3 a 4 sustituyentes seleccionados (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo cicloalquilo C_{3-10}, (c) un grupo alcoxi C_{1-6} y (d) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

R^1 es CO_2H;

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son átomos de hidrógeno; y

n es 0.

9. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, que es ácido 1-(2-((2-cloro-6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]octa-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico o una sal de este.

10. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, que es ácido 1-(2-((6-ciclopropil-2,4'-difluoro-3-metoxibifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]octa-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico o una sal de este;

11. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, que es ácido 1-(2-((2,6-dietoxi-4'-fluorobifenil-4-il)metil)-5-oxa-2,6-diazaespiro[3.4]octa-6-en-7-il)-4-metilpiperidina-4-carboxílico o una sal del mismo;

12. Un agente farmacéutico que comprende el compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1 y un portador farmacológicamente aceptable.

13. El agente farmacéutico según la reivindicación 12, para uso como un antagonista del receptor de somatostatina 5.

14. El agente farmacéutico según la reivindicación 12, para el uso en la profilaxis o tratamiento de diabetes melitus.

15. El compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, para el uso en la prevención o tratamiento de diabetes mellitus.