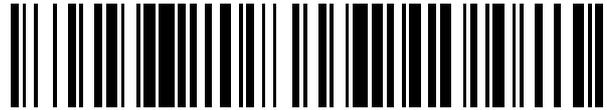


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 373**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2012 E 12773365 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2780321**

54 Título: **Inhibidores monofluoro -secretasa**

30 Prioridad:

10.10.2011 US 201161545334 P

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

12.04.2016

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**MINIDIS, ANNA;
RAHM, FREDRIK y
VIKLUND, JENNY**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 566 373 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores monofluoro β -secretasa

Campo de la invención:

5 La presente invención se relaciona con compuestos novedosos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus composiciones farmacéuticas, procesos para elaborarlos y dichos compuestos para uso como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades. En particular la invención se relaciona con compuestos, que son inhibidores de β -secretasa y por lo tanto inhiben la formación de péptidos β amiloides ($A\beta$) y se utilizarán para el tratamiento y/o prevención de patologías relacionadas con $A\beta$ tales como enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, tal como pero no limitado a angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deterioro cognitivo, tal como pero no limitándose a MCI ("deterioro cognitivo leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia que incluye demencia de origen degenerativo y vascular mezclado, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córticobasal.

Antecedentes de la invención

El principal evento neuropatológico que distingue la enfermedad de Alzheimer (AD) es el depósito del péptido β amiloide de 40-42 residuos ($A\beta$) en la parénquima del cerebro y los vasos cerebrales. Un gran cuerpo de soporte de datos genéticos, bioquímicos e *in vivo* respaldan una función de pivote para $A\beta$ en la cascada patológica que eventualmente conduce a AD. Los pacientes usualmente presentan síntomas tempranos (comúnmente pérdida de memoria) en su sexta o séptima década de vida. La enfermedad evoluciona con aumento de demencia y depósitos elevados de $A\beta$. En paralelo, una forma hiperfosforilada de la proteína tau asociada con microtúbulos se acumula dentro de las neuronas, lo que conduce a una plétora de efectos perjudiciales sobre la función neuronal. La hipótesis de trabajo prevalente con respecto a la relación temporal entre $A\beta$ y patologías tau indica que el depósito $A\beta$ precede a la agregación tau en modelos humanos y animales de la enfermedad. Dentro de este contexto, vale la pena señalar que la naturaleza molecular exacta de $A\beta$, que media esta función patológica es actualmente un problema bajo estudio intenso. Más probablemente, existe continuidad de especies tóxicas que varían desde oligómeros $A\beta$ de menor orden hasta ensamblajes supramoleculares tales como fibrillas $A\beta$.

El péptido $A\beta$ es un fragmento integral de la proteína APP Tipo I (proteína precursora amiloide $A\beta$), una proteína que se expresa en todas partes en tejidos humanos. Debido a que se puede encontrar el $A\beta$ soluble en plasma y fluido cerebroespinal (CSF), y en el medio de células cultivadas, el APP tiene que someterse a proteólisis. Se presentan tres divisiones principales de APP que son relevantes a la patología de AD, las así llamadas divisiones α , β , y γ . La división α , que ocurre aproximadamente en el centro del dominio $A\beta$ en APP se realiza por las metaloproteasas ADAM10 o ADAM 17 (el último también conocido como TACE). La división β , que se presenta en el terminal N de $A\beta$, se genera por la Enzima 1 de División APP del sitio Beta (BACE1) de aspartil proteasa de transmembrana. La división γ , se genera en el terminal $A\beta$ C y se libera posteriormente del péptido, se efectúa por una aspartil proteasa de múltiples subunidades denominada γ -secretasa. La división de ADAM10/17 seguida por división de γ -secretasa resulta en la liberación del péptido soluble p3, un fragmento $A\beta$ truncado en el terminal N que no forma depósitos amiloides en humanos. Esta ruta proteolítica se denomina comúnmente como la ruta no amiloidogénica. Las divisiones consecutivas mediante BACE1 y γ -secretasa generan el péptido intacto $A\beta$, por lo tanto este esquema de procesamiento se ha denominado la ruta amiloidogénica. Con este conocimiento a la mano, es posible prever dos posibles vías para reducir la producción $A\beta$: estimular el procesamiento no amiloidogénico, o inhibir o modular el procesamiento amiloidogénico. Esta solicitud se enfoca en la última estrategia, inhibición o modulación de procesamiento amiloidogénico.

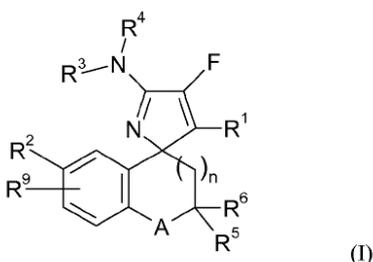
45 Las placas amiloidogénicas y la angiopatía amiloide vascular también caracterizan los cerebros de pacientes con Trisomía 21 (Síndrome de Down), Hemorragia cerebral hereditaria con Amiloidosis del tipo Holandés (HCHWA-D), y otros trastornos neurodegenerativos. Los ovillos neurofibrilares también ocurren en otros trastornos neurodegenerativos que incluyen trastornos que inducen demencia (Varghese, J., et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 4625-4630). Los depósitos β -amiloides son predominantemente un agregado del péptido $A\beta$, que a su vez es un producto de la proteólisis de la proteína precursora amiloide (APP). Más específicamente, el péptido $A\beta$ resulta de la división de APP en el terminal C mediante una o más γ -secretasas, y en el terminal N mediante la enzima β -secretasa (BACE), también conocida como aspartil proteasa o Asp2 o la Enzima 1 de División APP del sitio Beta (BACE), como parte de la ruta β -amiloidogénica.

55 La actividad BACE se correlaciona directamente con la generación del péptido $A\beta$ de APP (Sinha, et al, Nature, 1999, 402, 537-540), y los estudios indican gradualmente que la inhibición de BACE inhibe la producción de péptidos $A\beta$ (Roberds, S. L., et al, Human Molecular Genetics, 2001, 10, 1317-1324). El BACE es una membrana unida a la proteína tipo 1 que se sintetiza como una proenzima parcialmente activa, y se expresa abundantemente en tejido

- 5 cerebral. Se considera que representa la actividad β -secretasa principal, y se considera que es la etapa que limita el índice en la producción del péptido β -amiloide de fármacos como un tratamiento y/o profilaxis de patologías relacionadas con $A\beta$ tales como el síndrome de Down, angiopatía β -amiloide tal como pero no limitado a angiopatía amiloide cerebral o hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deterioro cognitivo tal como pero no limitado a MCI (“deterioro cognitivo leve”), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia que incluye demencia de origen degenerativo y vascular mezclado, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córticobasal.
- 10 Por lo tanto sería útil inhibir el depósito de $A\beta$ y partes de los mismos al inhibir BACE a través de inhibidores tales como los compuestos proporcionados aquí.

Descripción de la invención

La presente invención se dirige a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I):



- 15 en donde

A es -O-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -OCH₂-, -CH₂O-, o -CF₂-;

n es 0 o 1;

R¹ es H, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆;

- 20 R² es alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, o OR⁸, en donde dicho alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquinilo C₂₋₆, o alquilo C₁₋₆ es opcionalmente sustituido con uno a tres R⁷;

R³ es H;

R⁴ es H;

- 25 R⁵ y R⁶ es independientemente hidrógeno, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo o alquilo C₁₋₆, en donde dicho heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo o alquilo C₁₋₆ es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano, o OR⁸; dado que R⁵ y R⁶ no son hidrógeno al mismo tiempo;

- 30 o R⁵ y R⁶ juntos con el carbono al que se unen, forman un anillo B, que es un anillo monocíclico cicloalquilo o heterociclilo de 3-7 miembros, o un anillo cicloalquilo o heterociclilo bicíclico de 7-12 miembros; y en donde el anillo B es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano, o OR⁸; y el anillo B se fusiona opcionalmente con un arilo o heteroarilo para formar un sistema bi o policíclico;

- 35 R⁷ es independientemente alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquilo C₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, Oalquilo C₁₋₆, o alquinilo C₂₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquilo C₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, Oalquilo C₁₋₆, o alquinilo C₂₋₆ es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, y Ohaloalquilo C₁₋₆;

R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo o heteroarilo; en donde dicho alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, y alquilo C₁₋₆; y

R⁹ es H, F, OH, CH₃, Cl o OCH₃;

R⁹ es uno o more sustituyentes seleccionados independientemente de H, F, OH, CH₃, Cl y OCH₃;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la presente invención, A es -O-, -CH₂-, -OCH₂- o -CH₂O-.

- 5 En una realización de la presente invención, R² es alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆ o alquinilo C₂₋₆, en donde dicho alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆ o alquinilo C₂₋₆ es opcionalmente sustituido con uno a tres R⁷.

En una realización de la presente invención, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o heterociclilo en donde dicho heterociclilo es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ o OR⁸; dado que R⁵ y R⁶ no son ambos hidrógeno.

- 10 En una realización de la presente invención, R⁵ y R⁶ juntos con el carbono al que se unen, forman un anillo B, que es un anillo monocíclico cicloalquilo o heterociclilo de 3-7 miembros, o un anillo heterociclilo o cicloalquilo bicíclico de 9-12 miembros; y en donde el anillo B es opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ o OR⁸; y el anillo B se fusiona opcionalmente con un arilo o heteroarilo para formar un sistema bi o policíclico.

- 15 En una realización de la presente invención, R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, Oalquilo C₁₋₆ o alquinilo C₂₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆ o alquinilo C₂₋₆ es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆ y Ohaloalquilo C₁₋₆.

- 20 En una realización de la presente invención, R⁸ es independientemente alquilo C₁₋₆ o alquinilo C₂₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆ es opcionalmente sustituido con uno o más halógeno.

En una realización de la presente invención, R⁹ es H o F.

En una realización de la presente invención,

A es -O-, -CH₂-, -OCH₂- o -CH₂O-;

n es 0 o 1;

- 25 R² es alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆ o alquinilo C₂₋₆, en donde dicho alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆ o alquinilo C₂₋₆ es opcionalmente sustituido con uno a tres R⁷;

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o heterociclilo en donde dicho heterociclilo es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ o OR⁸; dado que R⁵ y R⁶ no son hidrógeno al mismo tiempo;

- 30 o R⁵ y R⁶ juntos con el carbono al que se unen, forman un anillo B, que es un anillo monocíclico cicloalquilo o heterociclilo de 3-7 miembros, o un anillo heterociclilo o cicloalquilo bicíclico de 9-12 miembros; y en donde el anillo B es opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ o OR⁸; y el anillo B se fusiona opcionalmente con un arilo o heteroarilo para formar un sistema bi o policíclico;

- 35 R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, Oalquilo C₁₋₆ o alquinilo C₂₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆ o alquinilo C₂₋₆ es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆ y Ohaloalquilo C₁₋₆;

R⁸ es independientemente alquilo C₁₋₆ o alquinilo C₂₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆ es opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; y

- 40 R⁹ es H, F, OH, CH₃, Cl, o OR⁸.

En una realización de la presente invención,

A es -O-, -CH₂-, -OCH₂- o -CH₂O-;

n es 0 o 1;

R^2 es arilo, heteroarilo o alquinilo C_{2-6} , en donde dicho arilo, heteroarilo o alquinilo C_{2-6} es opcionalmente sustituido con uno a tres R^7 ;

5 R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o heterociclilo, en donde dicho heterociclilo es opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} ; dado que R^5 y R^6 no son hidrógeno al mismo tiempo;

10 o R^5 y R^6 juntos con el carbono al que se unen, forman un anillo B, que es un anillo monocíclico cicloalquilo o heterociclilo de 3-7 miembros, o un anillo heterociclilo o cicloalquilo bicíclico de 9-12 miembros; y en donde el anillo B es opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, alquilo C_{1-6} o OR^8 ; y el anillo B se fusiona opcionalmente con un arilo o heteroarilo para formar un sistema bicíclico;

R es alquilo C_{1-6} , halógeno, ciano, Oalquilo C_{1-6} o alquinilo C_{2-6} , en donde dicho alquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} o alquinilo C_{2-6} es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} y Ohaloalquilo C_{1-6} ; R^8 es independientemente alquilo C_{1-6} o alquinilo C_{2-6} , en donde dicho alquilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; y

15 R^9 es H, F, OH, CH_3 , Cl o OR^8 .

En una realización de la presente invención,

A es -O-, - CH_2 -, - OCH_2 - o - CH_2O -;

n es 0; R^2 es arilo, heteroarilo o alquinilo C_{2-6} , en donde dicho arilo, heteroarilo o alquinilo C_{2-6} es opcionalmente sustituido con uno a tres R^7 ;

20 R^5 y R^6 juntos con el carbono al que se unen forman un anillo ciclohexilo, que se sustituye con OR^8 ;

R^7 es alquilo C_{1-3} , halógeno, ciano, Oalquilo C_{1-3} o alquinilo C_{2-6} , en donde alquilo C_{1-3} es opcionalmente sustituido con Oalquilo C_{1-3} ;

R^8 es alquilo C_{1-3} ;

R^9 es H o F.

25 En una realización de la presente invención,

A es -O-, - CH_2 -, - OCH_2 - o - CH_2O -;

n es 0;

R^2 es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde dicho fenilo, piridinilo o pirimidinilo es opcionalmente sustituido con uno o dos R^7 ;

30 R^5 y R^6 juntos con el carbono al que se unen forman un anillo ciclohexilo, que se sustituye con metoxi;

R^7 es cloro, fluoro, ciano, metoxi, metoximetilo o prop-1-in-1-ilo; y

R^9 es H o F.

En una realización de la presente invención,

A es -O-, - CH_2 -;

35 n es 0;

R^2 es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde dicho fenilo, piridinilo o pirimidinilo es opcionalmente sustituido con uno o dos R^7 ;

R^5 y R^6 juntos con el carbono al que se unen forman un anillo ciclohexilo, que se sustituye con metoxi;

R⁷ es fluoro, ciano, o prop-1-in-1-ilo; y

R⁹ es H o F.

Una realización de la presente invención es un compuesto seleccionado de:

- (1r,4r) -4"- fluoro -4- metoxi-6'-(pirimidin -5- il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1,2"-pirrol]-5"amina;
- 5 (1s,4s) -4"- Fluoro -4- metoxi-6'-(pirimidin -5- il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1,2"-pirrol]-5"amina;
- (1r,4r) -4"- Fluoro -4- metoxi-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol]-5"amina;
- (1s,4s) -4"- Fluoro -4- metoxi-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol]-5"amina;
- 10 3-[(1s,4s) -5"- Amino -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5'- il] -5- fluorobenzonitrilo;
- 4'-Fluoro-3,3-dimetil-6-(pirimidin -5- il)espiro[croman-4,2'-pirrol] -5'- amina;
- 4'-Fluoro-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3,3-dimetilespiro[croman-4,2'-pirrol] -5'- amina;
- 6-(3,5-Difluorofenil)-4'-fluoro-3,3-dimetilespiro[croman-4,2'-pirrol] -5'- amina;
- 15 4'-Fluoro-2,2-dimetil-6-(pirimidin -5- il)-2,3-dihidroespiro[indeno -1,2'- pirrol] -5'- amina;
- 4"-Fluoro-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi] -3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina, isómero 1, y
- 4"-Fluoro-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi] -3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina, isómero 2.
- 20 Otros compuestos de la invención are seleccionado de:
- 4"-fluoro -4- metoxi-6'-(piridin-3-il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;
- 4"-fluoro-6'-(5-fluoropiridin-3-il) -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;
- 6'-(5-cloropiridin-3-il) -4"- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;
- 6'-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il) -4"- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;
- 25 4"-fluoro -4- metoxi-6'-(5-metilpiridin-3-il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;
- 4"-fluoro -4- metoxi-6'-(3-metoxifenil)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;
- 6'-(3-clorofenil) -4"- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano- 1,2'-indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;
- 3-(5"-amino -4"- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol]-6'-il) -5- fluorobenzonitrilo;
- 3-(5"-amino -4"- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol]-6'-il) -5- clorobenzonitrilo;
- 30 4"-fluoro -4- metoxi-6'-fenil-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;
- 4"-fluoro-6'-[3-fluoro -5- (metoximetil)fenil] -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;
- 6'-[3-cloro -5- (metoximetil)fenil] -4"- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;
- 3-(5"-amino -4"- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol]-6'-il) -5- (metoximetil)benzonitrilo;

- 4"-fluoro -4- metoxi -4- metil-6'-(pirimidin -5- il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;
 4-(difluorometoxi) -4"- fluoro-6'-(pirimidin -5- il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina
 4"-fluoro -4- metoxi -5'- (pirimidin -5- il)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
 4"-fluoro -4- metoxi -5'- (piridin-3-il)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
 5 4"-fluoro -5'- (5-fluoropiridin-3-il) -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
 5'-(5-cloropiridin-3-il) -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
 5'-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il) -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
 4"-fluoro -4- metoxi -5'- (5-metilpiridin-3-il)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
 4"-fluoro -4- metoxi -5'- (3-metoxifenil)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
 10 5'-(3-clorofenil) -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
 3-(5"-amino -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5'- il) -5- clorobenzonitrilo;
 4"-fluoro -4- metoxi -5'- fenildiespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
 4"-fluoro -5'- [3-fluoro -5- (metoximetil)fenil] -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
 15 5'-[3-cloro -5- (metoximetil)fenil] -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
 3-(5"-amino -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5'- il) -5- (metoximetil)benzonitrilo;
 4"-fluoro -4- metoxi -5'- [5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
 20 4"-fluoro -4- metoxi -4- metil -5'- (pirimidin -5- il)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina; y
 4-(difluorometoxi) -4"- fluoro -5'- (pirimidin -5- il)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina,
 como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe el uso de los compuestos de fórmula (I) como se definió aquí anteriormente así como también sales de los mismos. Las sales para uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en la forma de un profármaco que se descomponen en el cuerpo humano o animal para dar un compuesto de la fórmula (I). Ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolizables in vivo de un compuesto de la fórmula (I). Un éster hidrolizable in vivo (o divisible) de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol progenitor. Se conocen en la técnica diversas formas de profármacos.

Las definiciones establecidas en esta solicitud pretenden clarificar los términos utilizados a través de esta solicitud. El término "aquí" significa la solicitud completa.

Una variedad de los compuestos en la presente invención puede existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención tiene en cuenta todos dichos compuestos, que incluyen tautómeros, isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros (*D*), isómeros (*L*), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, como se cubre dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos dichos isómeros, así como también mezclas de los mismos, pretenden ser incluidos en esta invención. Los compuestos aquí descritos pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente

sustituido se pueden aislar en formas racémicas u ópticamente activas. Se conoce bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como mediante resolución de formas racémicas, mediante la síntesis de materiales de partida ópticamente activas, o síntesis utilizando reactivos ópticamente activo. Cuando se requiera, la separación del material racémico se puede lograr mediante métodos conocidos en la técnica. También pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N, y similares en los compuestos descritos aquí, y todos dichos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura se pretenden, a menos que se indique en forma específica la forma isomérica o estereoquímica específica.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente para cruzar un enlace que conectad dos átomos en un anillo, luego dicho sustituyente se puede unir a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo por medio del cual dicho sustituyente se une al resto del compuesto de una formula dada, luego dicho sustituyente se puede unir por medio de cualquier átomo en dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes, las posiciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones resultan en compuestos estables.

Como se utiliza en esta solicitud, el término “ópticamente sustituido” significa que la sustitución es opcional y por lo tanto es posible para el átomo designado o unidad estructural que no se va a sustituir.

Como se utiliza aquí, “alquilo”, utilizado solo o como un sufijo o prefijo, pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena recta y ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono o si se proporciona un número especificado de átomos de carbono dado que se pretenderá el número específico. Por ejemplo “alquilo C₀₋₆” denota alquilo que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, secbutilo, t-butilo, pentilo, y hexilo. En el caso en donde un subscripto es el entero 0 (cero) el grupo al que el subscripto se refiere indica que el grupo puede estar ausente, es decir existe un enlace directo entre los grupos.

Como se utiliza aquí, “alquínilo” cuando se utiliza solo o como un sufijo o prefijo pretende incluir alquínilo de cadena recta o ramificada u olefina que contiene grupos de hidrocarburo alifáticos que tienen de 2 a 12 átomos de carbono o si se proporciona un número específico de átomos de carbono dado que se obtendría el número específico. Por ejemplo etínilo, propínilo (por ejemplo 1-propínilo, 2-propínilo), 3-butínilo, pentínilo, hexínilo y 1-metilpent-2-inilo.

Como se utiliza aquí, “aromático” se refiere a grupos hidrocarbonilo que tienen uno o más anillos de carbono insaturados que tienen caracteres aromáticos, (por ejemplo electrones deslocalizados $4n + 2$) y que comprenden hasta 14 átomos de carbono. Adicionalmente “heteroaromático” se refiere a grupos que tienen uno o más anillos insaturados que contienen carbono y uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre que tiene carácter aromático (por ejemplo electrones deslocalizados $4n + 2$).

Como se utiliza aquí, el término “arilo” se refiere a una estructura de anillo aromático hecho de 5 a 14 átomos de carbono. Las estructuras de anillo que contienen 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono serían grupos aromáticos de un único anillo, por ejemplo, fenilo. Las estructuras de anillo que contienen 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 serían policíclicos, por ejemplo naftilo. El anillo aromático se puede sustituir en una o más posiciones de anillo con cada uno de los sustituyentes como se describió anteriormente. El término “arilo” también incluye sistemas de anillo policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes para dos anillos adyacentes (los anillos son “anillos fusionados”) en donde por lo menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclicos. Ejemplos de anillos policíclicos incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina y 2,3-dihidro-1-benzofurano.

Como se utiliza aquí, los términos “cicloalquilo” o “carbociclilo” pretenden incluir grupos de anillo saturado, que tienen el número específico de átomos de carbono. Estos pueden incluir sistemas policíclicos fusionados o puenteados. Los cicloalquilos tienen de 3 a 14 átomos de carbono en su estructura de anillo. En una realización, los cicloalquilos tienen 3, 4, 5, o 6 carbonos en la estructura de anillo. Por ejemplo, “cicloalquilo C₃₋₆” denota dichos grupos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

Como se utiliza aquí, el término “cicloalquenilo” pretende incluir grupos de anillo insaturados, que tiene el número específico de átomos de carbono. Estos pueden incluir sistemas policíclicos puenteados o fusionados. Los cicloalquenilos pueden tener de 3 a 10 átomos de carbono en su estructura de anillo. En una realización, los cicloalquenilos tienen 3, 4, 5, o 6 carbonos en la estructura de anillo. Por ejemplo, “cicloalquenilo C₃₋₆” denota dichos grupos como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, o ciclohexenilo.

Como se utiliza aquí, “halo” o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

“Contraión” se utiliza para representar una especie pequeña cargada negativamente o positivamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, sulfato, tosilato, bencenosulfonato, amonio, iones de litio y iones de sodio y similares.

Como se utiliza aquí, el término “heterociclilo” o “heterocíclico” o “heterociclo” se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado, o (a menos que se indique otra cosa) que contiene 3 a 20 átomos de los que 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, que, a menos que se especifica otra cosa, puede ser ligado a carbono o nitrógeno, en donde un grupo -CH₂- se reemplaza opcionalmente por un -C(O)-; y en donde a menos que se indique lo contrario al átomo de azufre o nitrógeno del anillo se oxida opcionalmente para formar los óxidos N o los óxidos S o un nitrógeno de anillo se cuaterniza opcionalmente; en donde un anillo -NH es opcionalmente sustituido con acetilo, formilo, metilo o mesilo; y un anillo es opcionalmente sustituido con uno o más halo. Se entiende que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclilo excede 1, luego estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Si dicho grupo heterociclilo es bi- o tricíclico entonces por lo menos uno de los anillos puede ser opcionalmente un anillo heteroaromático o aromático dado que por lo menos uno de los anillos no es heteroaromático. Si dicho grupo heterociclilo es monocíclico entonces no debe ser aromático. Ejemplos de heterocicilos incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, *N*-acetilpiperidinilo, *N*-metilpiperidinilo, *N*-formilpiperazinilo, *N*-mesilpiperazinilo, homopiperazinilo, piperazinilo, azetidino, oxetano, morfolino, tetrahidroisoquinolino, tetrahidroquinolino, indolino, tetrahidropirano, dihidro-2*H*-pirano, tetrahidrofurano, tetrahidro-tiopirano, tetrahidro-tiopirano 1-óxido, tetrahidro-tiopirano 1,1-dióxido, 1*H*-piridin-2-ona, y 2,5-dioxoimidazolidinilo.

Como se utiliza aquí, “heteroarilo” se refiere a un heterociclo heteroaromático que tiene por lo menos un miembro del anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno, o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen sin limitación, piridilo (es decir, piridinilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo (es decir furanilo), quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, aza-benzoxazolilo imidazotiazolilo, benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de 3 a 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene 3 a 14, 4 a 14, 3 a 7, o 5 a 6 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 a 4, 1 a 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 heteroátomo.

Como se utiliza aquí, “haloalquilo”, cuando se utiliza solo o como un sufijo o prefijo, pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena recta o ramificada, que tiene por lo menos un sustituyente de halógeno y que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o si se proporciona un número específico de átomos de carbono que luego pretendería el número específico. Por ejemplo “haloalquilo C₀₋₆” denota alquilo que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, 1-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 2-cloropropilo, 3,4- difluorobutilo.

Como se utiliza aquí, la frase “grupo protector” significa sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas indeseadas. Ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, éteres sililo de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas respectivamente. Se ha revisado el campo de la química del grupo protector (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed.; Wiley: New York, 1999).

Como se utiliza aquí, se emplea “farmacéuticamente aceptable” aquí para referirse aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, adecuado con una relación razonable beneficio/riesgo.

Como se utiliza aquí, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto progenitor se modifica al elaborar ácido o sus sales base. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, mineral o sales de ácido orgánico de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas o las sales de amonio cuaternarias del compuesto progenitor formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar del compuesto progenitor que contiene una unidad estructural básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. De manera general, dichas sales se pueden preparar al hacer reaccionar las formas base o de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o se utiliza en una mezcla de los dos; generalmente, medios no acuosos como dietil éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo.

La presente invención incluye adicionalmente todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención.

Como se utiliza aquí, "tautómero" significa otros isómeros estructurales que existen en equilibrio que resulta de la migración de un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, el tautomerismo ceto-enol en donde el compuesto resultante tiene las propiedades de cetona y un alcohol insaturado. Otros ejemplos de tautomerismo incluyen 2H-imidazol -4- amina y su tautómero 1,2- dihidroimidazol -5- imina, y 2H-imidazol -4- tiol y su tautómero 1,2-dihidroimidazol -5- tiona. Se entiende que en representación del compuesto a través de esta descripción, solo se puede dibujar o nombrar uno de los tautómeros posibles del compuesto.

Como se utiliza aquí "compuesto estable" y "estructura estable" significa que indican un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de la invención incluyen adicionalmente hidratos y solvatos.

También se describen compuestos isotópicamente marcados de la invención. Un compuesto "isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en donde uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa normalmente encontrado en la naturaleza (es decir, que se presenta en forma natural). Los isótopos adecuados que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen pero no se limitan a ^2H (también escrito como D para deuterio), ^3H (también escrito como T para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se incorpora en los compuestos radiomarcados actuales dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para marcado de receptor *in vitro* y ensayos de competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I o ^{35}S serán de manera general más útiles. Para aplicaciones de formación de radioimágenes de manera general serán más útiles ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br .

Se entiende que un "compuesto radiomarcado" es un compuesto que se ha incorporado por lo menos en un radionúclido. En algunas realizaciones el radionúclido se selecciona del grupo que consiste de ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

Los compuestos de la presente invención se puede administrar oralmente, parenteral, bucal, vaginal, rectal, inhalación, insuflación, por vías sublingual, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y mediante inyección en las articulaciones.

La dosificación dependerá de la ruta de administración, la severidad de la enfermedad, edad y peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el médico que atiende, cuando se determina el régimen individual y el nivel de dosificación como el más apropiado para un paciente particular.

La cantidad del compuesto que se va a administrar variará para el paciente que se va a tratar y variará de aproximadamente 100 ng/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, las dosificaciones se pueden determinar fácilmente por aquellos expertos en la técnica de esta descripción y el conocimiento en la técnica. Sin embargo, el artesano experto puede determinar fácilmente la cantidad del compuesto y aditivos opcionales, vehículos, y/o portador en las composiciones y se administra en los métodos de la invención.

En otro aspecto de la descripción, se proporcionan los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se pueden utilizar como medicamentos, por ejemplo para tratar o evitar patologías relacionadas con A β .

En otro aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se pueden utilizar para la fabricación de un medicamento para tratar o evitar patologías relacionadas con A β .

En otro aspecto de la descripción, se proporciona un método para el tratamiento de patologías relacionadas con A β , que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un sujeto, tal como un mamífero o un humano, en necesidad del mismo.

Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables por lo tanto proporcionan métodos de tratamiento de patologías relacionadas con A β , tales como, pero no limitadas a, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deterioro cognitivo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mezclada, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada

con enfermedad de Parkinson, lesión cerebral traumática de parálisis supranuclear progresiva y degeneración córticobasal.

5 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en asociación con excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la descripción, se proporciona un método para inhibir la actividad de BACE con un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

10 En otro aspecto de la descripción, se proporciona un método para tratar o evitar una patología relacionada con A β en un mamífero, tal como lo es un humano, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), y por lo menos un agente que mejora la cognición, agente que mejora la memoria, o inhibidor de esterasa colina, en donde dicha patología relacionada con A β es enfermedad de Alzheimer.

15 El tratamiento de patología relacionada con A β definido aquí se puede aplicar como una monoterapia o puede implicar, además del compuesto de la invención, tratamiento conjunto con terapia convencional de valor en el tratamiento de una o más condiciones de enfermedad mencionadas aquí. Dicha terapia convencional puede incluir uno o más de las siguientes categorías de agentes: inhibidores acetil colinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes antisicóticos atípicos o agentes que mejoran la memoria y/o la función cognitiva. Los agentes que mejoran la función cognitiva, agentes que mejoran la memoria y inhibidor acetil colina esterasa incluye, pero no se limita a, donepezil (ARICEPT), galantamina (REMINILO o RAZADYNE), rivastigmina (EXELON), tacrina (COGNEX) y memantina (NAMENDA, AXURA o EBIXA). Los agentes antisicóticos típicos incluyen, pero no se limitan a, olanzapina (comercializado como ZYPREXA), aripiprazol (comercializado como ABILIFY), risperidona (comercializado como RISPERDAL), quetiapina (comercializado como SEROQUEL), clozapina (comercializado como CLOZARIL), ziprasidona (comercializado como GEODON) y olanzapina/fluoxetina (comercializado como SYMBYAX).

25 Dicho tratamiento conjunto se puede lograr por medio de dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de la invención.

30 La quimioterapia convencional adicional puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes: (i) antidepresivos, (ii) antisicóticos atípicos, (iii) antisicóticos, (iv) ansiolíticos, (v) anticonvulsiantes, (vi) terapias de Alzheimer actualmente utilizadas, (vii) terapias de Parkinson, (viii) terapias de migraña, (ix) terapias de apoplejía, (x) terapia de incontinencia urinaria, (xi) terapias de dolor neuropático, (xii) terapias de dolor nociceptivo, (xiii) terapias de insomnio y (xiv) estabilizadores del estado de ánimo. Los tratamientos conocidos para las terapias anteriores se pueden emplear en combinación con la invención descrita aquí.

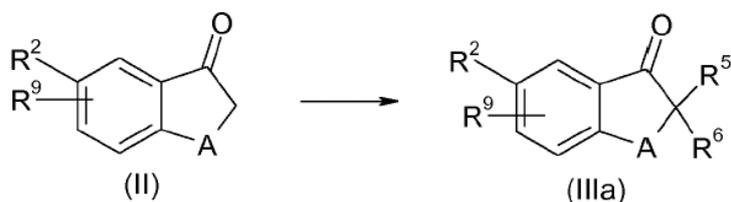
35 Dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los rangos de dosificación descritos aquí y el otro compuesto farmacéuticamente activo o los compuestos dentro de los rangos de dosificación aprobados y/o las dosificaciones descritas en la referencia de publicación.

Métodos de preparación

40 La presente invención también se relaciona con procesos para preparar el compuesto de la fórmula (I) como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. A través de la siguiente descripción de dichos procesos se entiende que, cuando sea apropiado, se agregarán grupos protectores adecuados a, y posteriormente se retirarán de los diversos reactivos e intermedios en una forma que se entenderá fácilmente por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para utilizar dichos grupos protectores así como también ejemplos de grupos protectores adecuados se describen por ejemplo en Protective Groups in Organic Synthesis by T.W. Greene, P.G.M Wutz, 3ra Edición, Wiley-Interscience, New York, 1999. Se entiende que se pueden utilizar alternativamente microondas (MW) para el calentamiento de las mezclas de reacción. Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, a menos que se especifique otra cosa, R¹-R⁹, n y A son como se define para la fórmula (I) anterior, o son grupos que se pueden convertir en R¹-R⁹, o A en transformaciones posteriores. LG representa un grupo saliente tal como halógeno (tal como cloro, bromo o yodo) o un alquil-, aril- o haloalquilsulfonato (tal como triflato) y PG representa un grupo protector. Dicho proceso comprende los siguientes métodos.

Métodos de Preparación:

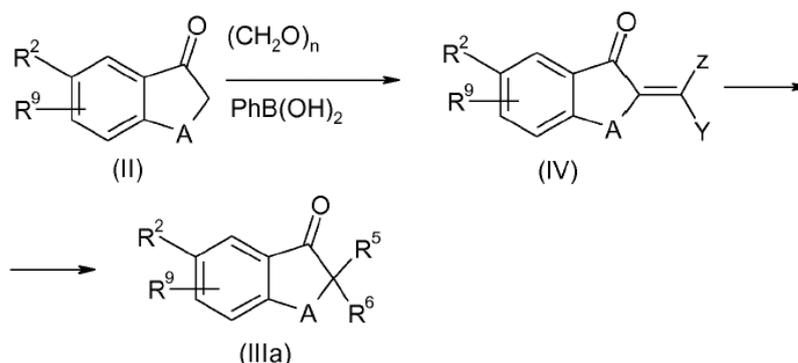
Método (i): Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (IIIa):



Esquema 1

5 Una cetona de la fórmula (II), se trata con una base adecuada tal como hidruro de sodio, KOtBu, o LDA en la presencia de un acrilato de alquilo o un haluro (bis-sustituido) alquilo, triflato o mesilato para dar un compuesto de la fórmula (IIIa) (*Esquema 1*). Dicha reacción se puede realizar a un rango de temperatura entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$, en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida. Se pueden llevar a cabo alquilaciones en una forma secuencial con intermedios aislados y purificados o en forma de etapas en un recipiente. Si las reacciones producen un producto sustituido con una olefina, ciano, ceto, éster, sulfona o similares se puede hacer reaccionar
10 opcionalmente adicionalmente mediante ciclización Dieckman, reducción, RCM, sustitución nucleófila o cicloadición para dar intermedios espirocíclicos altamente sustituidos.

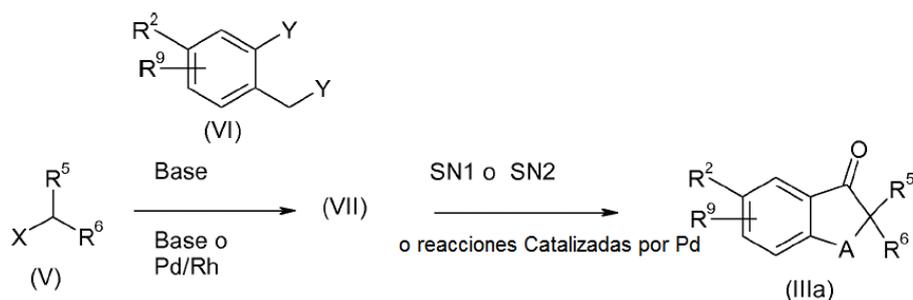
Método (ii): Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (IIIa):



Esquema 2

15 Una cetona de la fórmula (II), se hace reaccionar con un aldehído o cetona tal como formaldehído en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$ en la presencia de cualquier ácido prótico tal como un ácido borónico en un solvente adecuado tal como benceno o tolueno (*Esquema 2*). El intermedio (IV), en donde Z y Y se definen como por ejemplo hidrógeno o alquilo, se puede hacer reaccionar con diversos dienos utilizando la reacción Diels-Alder en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y $+220\text{ }^{\circ}\text{C}$ opcionalmente en un tubo sellado. La reacción se puede llevar a cabo sola o en un solvente adecuado tal como benceno, tolueno o THF. Un ácido Lewis o cualquier otro agente que puede ayudar en la reacción se pueden agregar para producir enantiómeros o diastereómeros enriquecidos. El anillo espirocíclico resultante puede contener opcionalmente uno o más sustituyentes que se pueden convertir adicionalmente mediante transformaciones conocidas del grupo funcional.
20

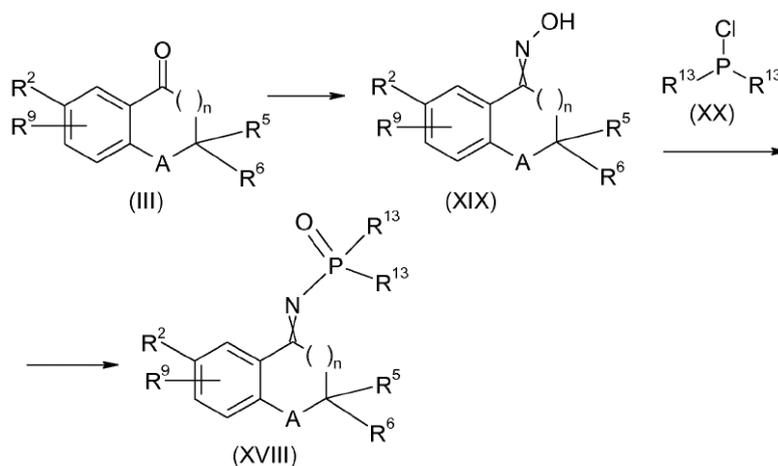
Método (iii): Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (IIIa):



Esquema 3

Un derivado alquilo o cicloalquilo o heterocicloalquilo (V) que contienen grupo de retiro de electrones X tal como ciano, ácido carboxílico o alquilésteres se pueden alquilar con haluro orto-halo bencilo opcionalmente sustituido (VI) (Y = halógeno tal como bromo o cloro) (Esquema 3). Dicha reacción se ayuda por una base tal como LDA, NaH o LiHMDS en un solvente tal como benceno, THF o tolueno a rango de temperatura entre -78 °C y 80 °C. Se puede aislar un intermedio alquilado (VII) y se somete adicionalmente a una base tal como BuLi o LDA en solventes tales como THF para efectuar las ciclizaciones de anillo. Alternativamente también se puede utilizar química del metal de transición tal como Pd, Cu o Rh que contiene agentes quelantes tales como derivados fosfino o aminas en solventes tales como DMF, THF o tolueno en la presencia de una base tal como trietilamina o carbonato de sodio al rango de temperatura entre temperatura ambiente y +100 °C. En el evento en donde el producto (VII) de la reacción contiene un sustituyente tal como olefina, sulfona, ciano, y similares, se pueden manipular adicionalmente (Esquema 3) mediante sustitución nucleófila, reacciones catalizadas por PD o cualquier otra reacción conocida para dar compuestos espirocíclicos altamente sustituidos (IIIa).

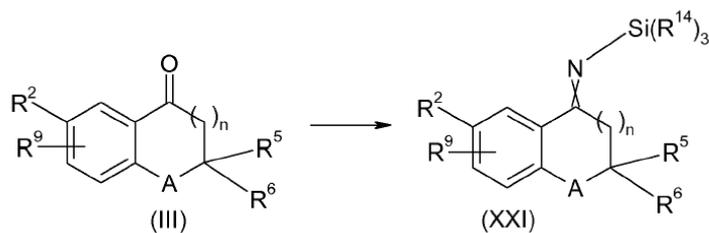
Método (iv) Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (XVIII):



Esquema 4a

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (XIX) al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) con clorhidrato de hidroxilamina y una base tal como acetato de potasio en un solvente adecuado tal como una mezcla de agua y un alcohol adecuado tal como etanol a la temperatura de reflujo (Esquema 4a). Dicho compuesto (XIX) se puede transformar adicionalmente en un compuesto de la fórmula (XVIII) al hacer reaccionarlo con un compuesto de la fórmula (XX), en donde R¹³ es alquilo o arilo. La reacción se realiza en un solvente adecuado tal como diclorometano en la presencia de trietilamina a una temperatura entre -78 °C y temperatura ambiente.

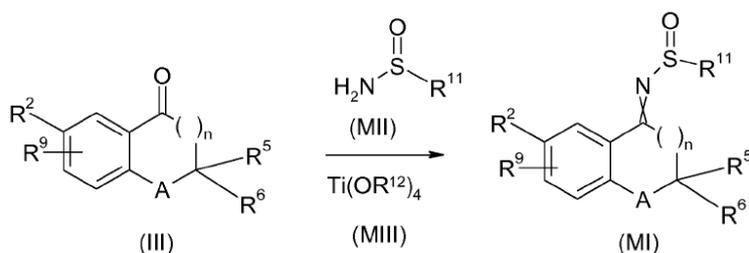
Método (v) Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (XXI):



Esquema 4b

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (XXI) en donde R^{14} es un alquilo tal como metilo al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de silicio tal como LiHMDS en un solvente adecuado tal como diclorometano, 2-metiltetrahydrofurano o tetrahydrofurano (Esquema 4b).

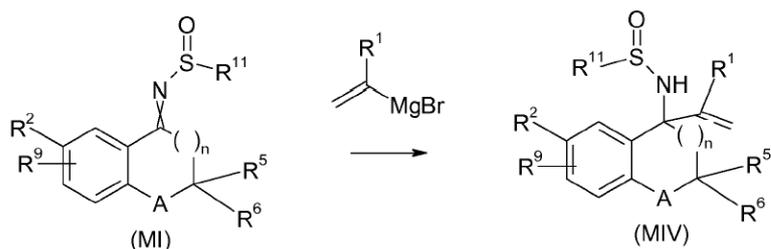
Método (vi) Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (M1):



Esquema 4c

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (M1) al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (MII) (Esquema 4c), en donde R^{11} es alquilo (tal como por ejemplo *tert*-butilo). La reacción se realiza en la presencia de un ácido Lewis adecuado, tal como un compuesto de la fórmula (MIII), en donde R^{12} es alquilo (tal como etilo o isopropilo). La reacción se realiza en un solvente adecuado (tal como diclorometano, 2-metil-tetrahydrofurano o tetrahydrofurano) a una temperatura entre temperatura ambiente y 130 °C utilizando calentamiento por microondas o calentamiento convencional en un baño de aceite.

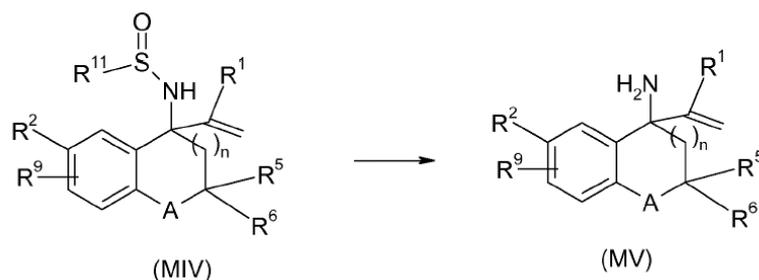
Método (vii) Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (MIV):



Esquema 5

Un compuesto de la fórmula (M1), se hace reaccionar con bromuro de vinilmagnesio para formar un compuesto de la fórmula (MIV). Dicha reacción se puede realizar a un rango de temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente, en un solvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, 2-metil-tetrahydrofurano o tetrahydrofurano (Esquema 5).

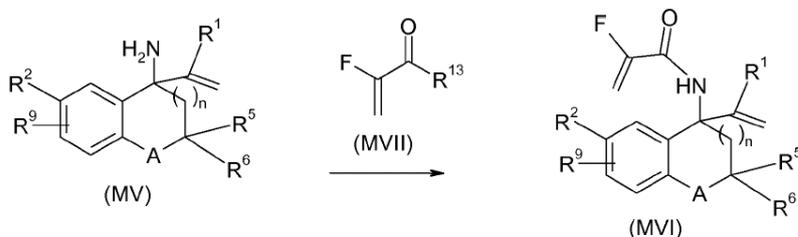
Método (viii): Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (MV):



Esquema 6

- 5 Se puede obtener un compuesto de la fórmula (MV) al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (MIV) (*Esquema 6*) con un ácido mineral, tal como cloruro de hidrógeno en un solvente adecuado, tal como isopropanol o dioxano. Dicha reacción se puede realizar a un rango de temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente, en un solvente adecuado, tal como dioxano o metanol.

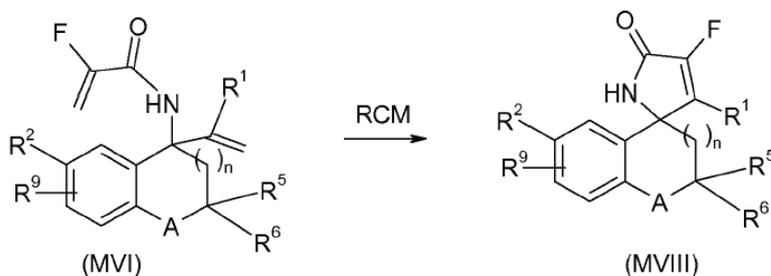
Método (ix) Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (MVI):



Esquema 7

- 10 Se puede obtener un compuesto de la fórmula (MVI) al hacer reaccionar una amina de la fórmula (MV) con un compuesto de la fórmula (MVII) (*Esquema 7*), en donde R¹³ es hidroxilo o cloruro. Si R¹³ es hidroxilo, se puede utilizar un reactivo de acoplamiento de amida, tal como HBTU, HATU o T3P. Dicha reacción se puede realizar a un rango de temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente, en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o diclorometano en la presencia de una base amina adecuada, tal como trietilamina o diisopropilamina.

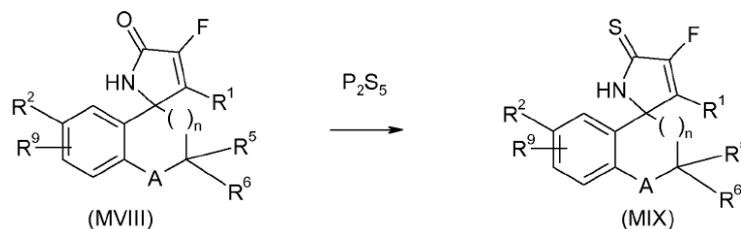
15 Método (x) Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (MVIII):



Esquema 8

- 20 Se puede obtener un compuesto de la fórmula (MVIII) al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (MVI) (*Esquema 8*) en la presencia de un catalizador, tal como Catalizador Grubbs de Segunda Generación o Catalizador Hoveyda-Grubbs de Segunda Generación en un solvente adecuado, tal como diclorometano o tolueno. Dicha reacción se puede realizar a una temperatura entre 60 °C y 180 °C utilizando calentamiento por microondas o calentamiento convencional en un baño de aceite.

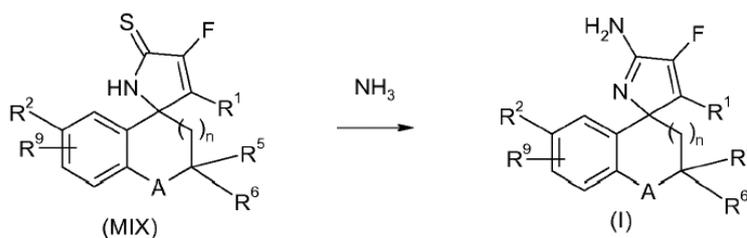
Método (xi) Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (MIX):



Esquema 9

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (MIX) al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (MVIII) con pentasulfuro fosforoso. Dicha reacción se puede realizar a una temperatura entre temperatura ambiente y 150 °C utilizando calentamiento por microondas o calentamiento convencional en un baño de aceite en un solvente adecuado tal como piridina o 1,2-dicloroetano.

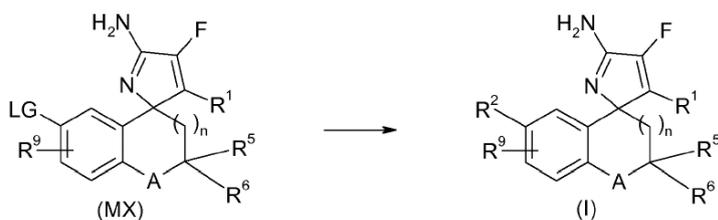
Método (xii) Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (I):



Esquema 10

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (I) al tratar un compuesto de la fórmula (MIX) con amoníaco, en un solvente adecuado tal como metanol, tetrahidrofurano, o 2-metil-tetrahidrofurano opcionalmente en la presencia de un agente de oxidación, tal como *tert*-butil hidroperóxido, a una temperatura entre temperatura ambiente y 150 °C, opcionalmente en un sistema cerrado (*Esquema 10*).

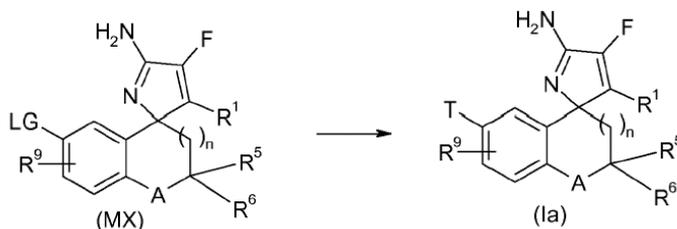
Método (xiii) Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (I):



Esquema 11

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde R^2 es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, (*Esquema 11*) a partir de, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (MX), y hacer reaccionar dicho compuesto de la fórmula (MX) con un ácido borónico o un éster borónico o un estannano de la fórmula $T-R^2$, en donde T es por ejemplo $B(OH)_2$, $B(Oalquilo)_2$, o $Sn(alquilo)_3$, y R^2 es un arilo o un heteroarilo opcionalmente sustituido, en la presencia de un catalizador de metal de transición tal como un catalizador de paladio, tal como cloruro bistrifilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0), dicloruro difenilfosfinoferroceno paladio, acetato de paladio (II) o bis(dibencilidenoacetona) paladio (0). Opcionalmente, se utiliza un ligando adecuado tal como trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina o 2-(diciohexilfosfina)bifenilo, o trifenilfosfinotrimetasulfonato de zinc y sodio. Una base adecuada, tal como fluoruro de cesio, una alquilamina, tal como trietilamina, o un carbonato o hidróxido de metal alcalino tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, o hidróxido de sodio, se puede utilizar en la reacción. Dicha reacción se puede realizar en un solvente adecuado, tal como tolueno, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, agua, etanol, *N,N*-dimetilacetamida, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, o mezclas de los mismos.

Alternativamente un compuesto de la fórmula (I) en donde R^2 es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido se puede preparar a partir del compuesto (MX) mediante transformación en un compuesto (Ia) en donde T es como se describió anteriormente ($B(OH)_2$ o $B(Oalquilo)_2$) (Esquema 11a). Luego se hace reaccionar el compuesto (Ia) con un compuesto R^2-LG en donde R^2 es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido y LG es un grupo saliente tal como un halógeno para producir el compuesto (I).

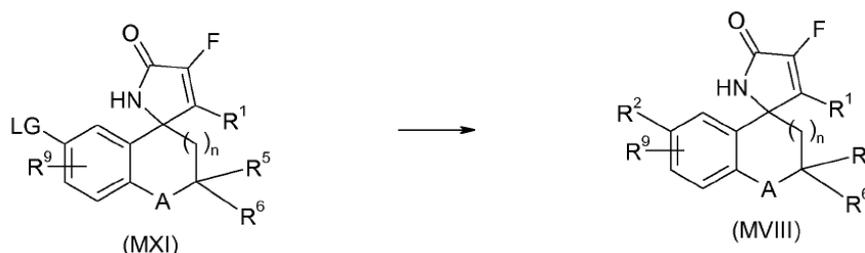


Esquema 11a

Método (xiv) Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (I):

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 es ciano, (Esquema 11) a partir de, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (MX), en donde LG es un grupo saliente tal como un halógeno, (tal como yodo, bromo o cloro), y hacer reaccionar dicho compuesto de la fórmula (MX) con un reactivo de metal ciano tal como cianuro de cobre (I).

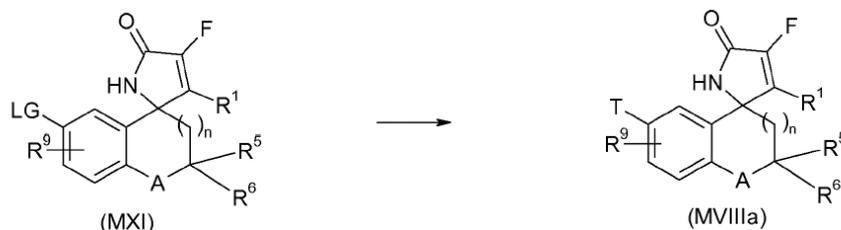
Método (xv) Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (MVIII):



Esquema 12

Se puede obtener un compuesto de la fórmula (MVIII) en donde R^2 es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, (Esquema 12) a partir de, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (MXI), y hacer reaccionar dicho compuesto de la fórmula (MXI) con un ácido borónico o un éster borónico o un estannano de la fórmula $T-R^2$, en donde T es por ejemplo $B(OH)_2$, $B(Oalquilo)_2$, o $Sn(alquilo)_3$ y R^2 es un arilo o un heteroarilo opcionalmente sustituido, en la presencia de un catalizador de metal de transición tal como un catalizador de paladio, tal como cloruro bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0), dicloruro difenilfosfinoferroceno paladio, acetato de paladio (II) o paladio bis(dibencilidenoacetona) (0). Opcionalmente, se utiliza un ligando adecuado tal como trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina o 2-(díciclohexilfosfina)bifenilo, o trifenilfosfinitrimetasulfonato de zinc y sodio. Una base adecuada, tal como fluoruro de cesio, una alquilamina, tal como trietilamina, o un carbonato de metal alcalino o hidróxido tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, o hidróxido de sodio, se puede utilizar en la reacción. Dicha reacción se puede realizar en un solvente adecuado, tal como tolueno, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, agua, etanol, *N,N*-dimetilacetamida, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, o mezclas de los mismos.

Alternativamente un compuesto de la fórmula (MVIII) en donde R^2 es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido se puede preparar a partir del compuesto (MXI) mediante transformación en un compuesto (MVIIIa) en donde T es como se describió anteriormente ($B(OH)_2$ o $B(Oalquilo)_2$) (Esquema 12a). El compuesto (MVIIIa) luego se hace reaccionar con un compuesto R^2-LG en donde R^2 es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido y LG es un grupo saliente tal como un halógeno para producir el compuesto (MVIII).



Esquema 12a

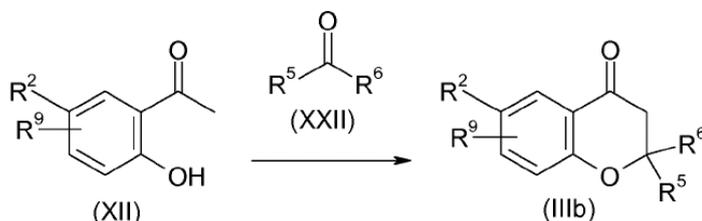
Método (xvi) Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (I):

5 Un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 es un grupo alquilo tal como metilo se puede generar a partir de un compuesto de la fórmula (MX) (*Esquema 11*), en donde LG representa un grupo saliente, tal como un halógeno, (tal como yoduro, bromuro o cloro), mediante reacción con un reactivo organometálico generado a partir de yoduro de zinc y bromuro de metilmagnesio bajo la influencia de un catalizador de metal de transición tal como por ejemplo cloruro bis(trifenilfosfino)paladio (II).

Método (xvii) Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (I):

10 Un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 es un alquino se puede generar a partir de un compuesto de la fórmula (MX) (*Esquema 11*), en donde LG representa un grupo saliente, tal como un halógeno, (tal como yoduro o bromuro), mediante reacción con un alquino tal como un alquiloetino o a cicloalquiloetino bajo la influencia de un catalizador de metal de transición tal como por ejemplo tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0) en la presencia de una base tal como trietilamina y yoduro de cobre (I). El alquino se silila opcionalmente. Dicha reacción se puede realizar a un rango de
15 temperatura entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, en un solvente adecuado, tal como THF o tolueno.

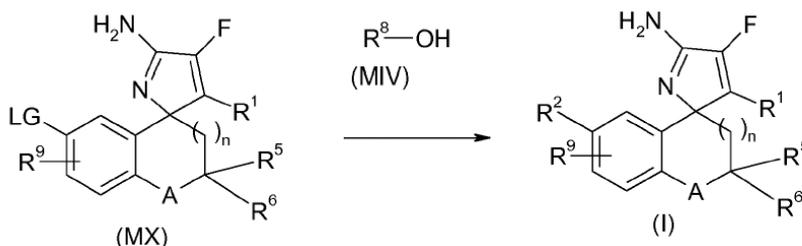
Método (xviii) Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (IIIb):



Esquema 13

20 Un compuesto de la fórmula (IIIb) se puede obtener al hacer reaccionar una cetona de la fórmula (XII) con un aldehído o cetona de la fórmula (XXII) en la presencia de a base tal como pirrolidina, piperidina, prolina, morfolino o Bórax en un solvente adecuado tal como benceno, tolueno, metanol o etanol o una mezcla de agua y un alcohol adecuado tal como metanol o etanol en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y +180 °C (*Esquema 13*).

Método (xix) Formación de un compuesto de la fórmula (I)

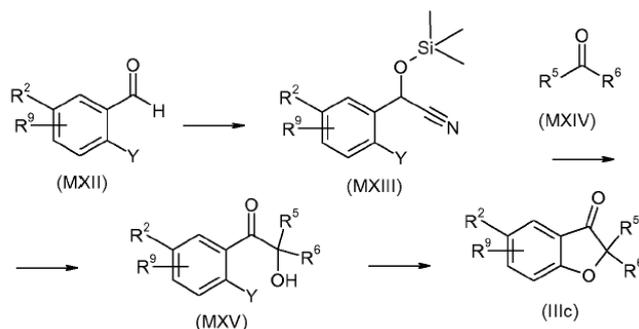


25

Esquema 14

- Un compuesto de la fórmula (I) en donde R^2 es OR^8 se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (MX), en donde LG representa un grupo saliente, tal como un halógeno, (tal como yoduro o bromuro), con un alcohol de la fórmula (MIV) en la presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como acetato de paladio (II), opcionalmente en la presencia de un ligando adecuado tal como 2-(di-*t*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo (*Esquema 14*).
- 5 Dicha reacción se realiza en la presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio en un solvente adecuado tal como THF, 2-metil-tetrahidrofurano o tolueno a una temperatura entre 20 °C y 160 °C.

Método (xx): Formación de un compuesto correspondiente de la fórmula (IIIc):



Esquema 15

- 10 Un aldehído de la fórmula (MXII), en donde Y es halógeno tal como flúor, se puede tratar con cianuro trimetil sililo en la presencia de una base, tal como DMAP para formar un intermedio de la fórmula (MXIII). Dicha reacción se puede realizar a una temperatura entre 0 °C y 100 °C, en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo. El intermedio (MXIII) se puede tratar con una base adecuada, tal como LiHMDS, y se hace reaccionar adicionalmente con una cetona de la fórmula (MXIV) para formar un compuesto de la fórmula (MXV) después de trabajo ácido. Dicha reacción se puede realizar a una temperatura entre -78 °C y temperatura ambiente, en un solvente adecuado, tal como THF. Dicho
- 15 compuesto de la fórmula (MXV) se puede someter a una base adecuada, tal como *tert*-butóxido de potasio para formar una cetona de la fórmula (IIIc). Alternativamente, esta reacción se puede realizar en la presencia de un catalizador de metal, tal como un catalizador de paladio o cobre. Dicha reacción se puede realizar a una temperatura entre temperatura ambiente y 100 °C, en un solvente adecuado, tal como THF. Si la reacción produce un producto sustituido con una olefina, ciano, éster, sulfona o similares se puede hacer reaccionar opcionalmente
- 20 adicionalmente por ciclización Dieckman, reducción, hidrólisis, RCM, sustitución nucleófila o cicloadición para dar intermedios espirocíclicos altamente sustituidos.

- Los compuestos de la fórmula (II), (III), (V), (VI), (XX), (MII), (MIII), (MVII), (MXII), y (MXIV) pueden ser los
- 25 compuestos comercialmente disponibles, o se pueden conocer en la literatura, o se pueden preparar mediante procesos estándar conocidos en la técnica.

Métodos Generales:

- Todos los solventes utilizados son de grado analítico y solventes anhidros comercialmente disponibles se utilizan rutinariamente para reacciones. Los materiales de partida utilizados están disponibles de fuentes comerciales, o se preparan de acuerdo con los procedimientos de la literatura. La temperatura ambiente se refiere a 20 - 25 °C. Las
- 30 composiciones de mezcla de solvente se dan como porcentajes de volumen o relaciones de volumen.

Se realiza calentamiento por microondas en una cavidad de microondas de modo Único de Creador Biotage, Iniciador o Sintetizador Smith que produce irradiación continua a 2450 MHz. Se entiende que se pueden utilizar microondas para el calentamiento de las mezclas de reacción.

- Se realiza cromatografía de capa delgada (TLC) en placas TLC Merck (Gel de sílice 60 F254) y las manchas se visualizan por UV. La cromatografía de columna flash de fase directa se realiza manualmente en Gel de sílice Merck 60 (0.040-0.063 mm), o automáticamente utilizando un sistema esCO Combiflash® Companion™ utilizando
- 35 columnas flash de fase normal RediSep™ utilizando el sistema de solvente indicado. La separación de fases se realiza opcionalmente en un separador de fases esolute®.

RMN

ES 2 566 373 T3

Se registran los espectros de RMN en un espectrómetro de RMN de 400-600 MHz ajustado con una sonda de configuración adecuada. Los espectros se registran a temperatura ambiente a menos que se indique otra cosa. Se dan cambios químicos en campo ascendente y descendente en ppm de TMS (0.00 ppm). Se utilizan las siguientes señales de referencia en ¹H-RMN: TMS δ 0.00, o la señal de solvente residual de DMSO-d₆ δ 2.49, CD₃OD δ 3.30, acetona-d₆ 2.04 o CDCl₃ δ 7.25 (a menos que se indique otra cosa). Se denotan multiplicidades de resonancia s, d, t, q, m, br y app para singlete, doblete, triplete, cuartete, multiplete, amplio y evidente, respectivamente. En algunos casos solo se reportan señales diagnósticas.

Análisis HPLC, HPLCMS, y LCMS:

Se realiza cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en una columna de fase inversa (RP). Se aplica un gradiente lineal utilizando por ejemplo fase móvil A (10 mM NH₄OAc en CH₃OH al 5% o CH₃CN (ac.) al 5%, o NH₃ (ac.) al 0.1% o ácido fórmico al 0.1% (ac.)) y B (CH₃OH o CH₃CN). Se realizan análisis de espectrometría de masa (MS) en modo de ión positivo y/o negativo utilizando ionización de electroaspersión (ESI+/-) y/o ionización química de presión atmosférica (APCI+/-).

Análisis GCFID y GCMS:

Se realiza cromatografía de gas (GC) en un GC equipado con un espectrómetro de masa (MS) o un detector de ionización de llamas (FID). La fuente de iones MS es un impacto de electrones (EI) o una ionización química (CI, gas de metano reactivo). Para separación de una columna capilar se utiliza por ejemplo DB-5MS, (J&W Scientific). Se aplica un gradiente de temperatura lineal.

Se lleva a cabo cromatografía preparativa con un sistema Waters FractionLynx con un Recolector de Fracciones Automático combinado con Automuestreador (Waters 2767), Bomba de Gradiente (Waters 2525), Conmutador de Columna (Waters CFO) y PDA (Waters 2996). Columna; XBridge® Prep C8 10mm OBD™ 19 x 300 mm, con columna de seguridad; Cartucho XTerra® Prep MS C8 10 mm 19 x 10 mm. Un gradiente de A (0.1 M NH₄OAc 95% en agua MilliQ y MeCN al 5%) en B (MeCN al 100% de) o un gradiente de A (0.1 M NH₄OAc al 95% en agua MilliQ y MeOH al 5%), A (NH₃ al 0.2% en agua MilliQ) o A (ácido fórmico al 0.2% de en agua MilliQ) en B (MeOH al 100%) se aplica para separación LC a un índice de flujo 20 ml/min.

Análisis SFC:

Se realiza Cromatografía de Fluido Supercrítico (SFC) en una columna de fase recta. Se aplica un flujo isocrático utilizando fase móvil A (CO₂) y por ejemplo fase móvil B (MeOH, EtOH o IPA).

Análisis HPLC de fase directa:

Se realiza cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en una columna de fase directa. Se aplica un gradiente lineal o flujo isocrático utilizando por ejemplo fase móvil A (Heptano) y B (EtOH o IPA).

Se hace correr cromatografía quiral preparativa para la separación de enantiómeros en por ejemplo un sistema LaPrep® utilizando la columna específica y sistema de fase móvil.

Términos y abreviaturas:

35	ACN	acetonitrilo
	aq	acuoso;
	Atm	presión atmosférica;
	Boc	t-butoxicarbonilo;
	Bórax	di-tetraborato de sodio o borato de sodio o tetraborado de sodio;
40	Cbz	benciloxicarbonilo;
	CDI	1,1'-carbonilodiimidazol;
	dba	dibencilidenoacetona
	DCM	diclorometano;

ES 2 566 373 T3

	DEA	dietilamina;
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	diisopropiletilamina;
	DME	1,2-dimetoxietano
5	DMF	N,N-dimetilo formamida;
	DMSO	dimetilo sulfóxido;
	Et ₂ O	dietil éter;
	EtOAc	acetato de etilo;
	EtOH	etanol;
10	eq. o equiv.	equivalente
	h	horas;
	HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HBTU	Hexafluorofosfato O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HPLC	cromatografía líquida de alto desempeño;
15	LCMS	espectrometría de masa de cromatografía líquida
	LDA	diisopropilamida de litio
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	MeOH	metanol;
	min	minutos;
20	MS	espectrometría de masa
	MW	microondas
	NH ₄ OAc	acetato de amonio;
	RMN	resonancia magnética nuclear;
	ox	oxidación;
25	Psi	libras por pulgada cuadrada;
	cuant.	cuantitativo;
	RCM	metátesis de cierre de anillo;
	r.t.	temperatura ambiente;
	sat.	saturado;
30	SFC	cromatografía de fluido supercrítico;
	T3P	anhídrido propilfosfónico

TFA	ácido trifluoroacético;
THF	tetrahidrofurano;
TLC	cromatografía de capa delgada
TMEDA	tetrametiletilenediamina
5 UPLC	cromatografía líquida de ultradesempeño

Los compuestos se han nombrado utilizando CambridgeSoft MedChem ELN v2.2 o ACD/Nombre, versión 10.0, o 10.06, o versión 12.01, software de Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto ON, Canadá, 1-3.acdlabs.com, o Lexichem, versión 1.9, software de OpenEye.

EJEMPLOS

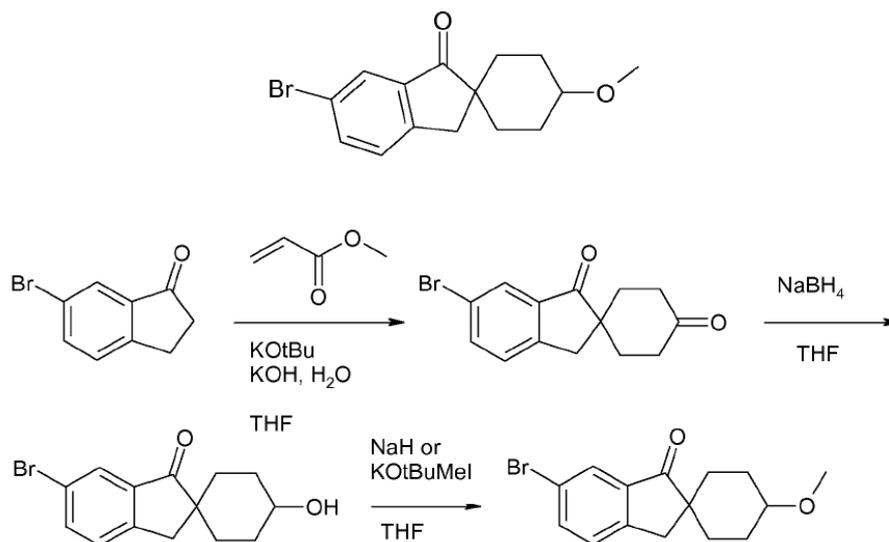
10 Adelante sigue una serie de ejemplos no limitantes de los compuestos de la invención.

Método General para acoplamiento Suzuki

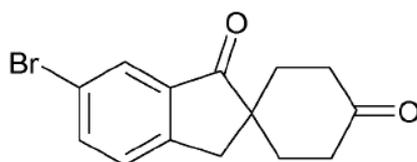
El bromuro (1 eq), el ácido borónico (1.2 eq) y cloruro bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (0.1 eq) se toman en DME (1 mL) y agua (0.5 mL). Se agrega carbonato de sodio (1M) (2.5 eq) y la reacción se calienta a 80 °C durante 2h.

Intermedio 1: 6'-Bromo -4- metoxiespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'(3'H)-ona

15



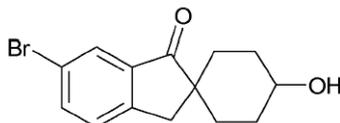
6'-Bromo-4H-espiro[ciclohexano -1,2'- indeno]-1',4(3'H)-diona



20 Se agrega tert-butóxido de potasio (7.50 g, 66.81 mmol) en porciones a 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (11.75 g, 55.67 mmol) y acrilato de metilo (11.05 mL, 122.5 mmol) en THF (55 mL) se enfría en un baño de hielo. La mezcla se agita durante 1.5 h a temperatura ambiente agua (80 mL) y se agrega hidróxido de potasio (3.12 g, 55.7 mmol) y la mezcla se calienta a 75 °C y luego a 60 °C durante la noche. La mezcla se enfría a 0 °C, y el precipitado formado se filtra y se seca *in vacuo* para dar el compuesto del título (11.69 g, 72% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz,

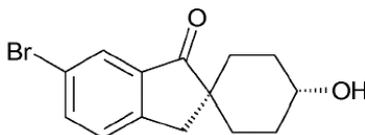
CDCl_3 δ ppm 1.83 - 1.92 (m, 2 H), 2.15 - 2.27 (m, 2 H), 2.40 - 2.50 (m, 2 H), 2.71 (dt, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 7.39 (d, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.92 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 293, 295 [M+H]⁺.

6'-Bromo -4- hidroxiespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'(3'*H*)-ona



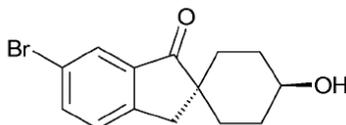
- 5 Se disuelve 6'-Bromo-4*H*-espiro[ciclohexano -1,2'- indeno]-1',4(3'*H*)-diona (6.1 g, 20.8 mmol) en THF (220 mL) y se enfría a -65 °C. Se agrega borohidruro de sodio (0.354 g, 9.36 mmol) y el baño de enfriamiento se retira. La mezcla se deja alcanzar 0 °C (aproximadamente 30 min). Se agrega agua (10 mL), y más del solvente orgánico se retira mediante evaporación. El residuo se somete a partición entre EtOAc (100 mL), y solución salina (50 mL). La fase orgánica se seca (MgSO_4) y se evapora para dar un producto que se combina con el producto adicional obtenido en
- 10 una forma similar partiendo de 14.6 g de 6'-bromo-4*H*-espiro[ciclohexano -1,2'- indeno]-1',4(3'*H*)-diona. La purificación se hace mediante cromatografía de columna (120 g de sílice, eluyente: CH_2Cl_2 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, gradiente 90:10) que proporciona 13.6 g (66% de rendimiento) del compuesto del título. El material obtenido consiste de una mezcla 80:20 del isómero 1 y el isómero 2. Las muestras analíticas de los isómeros se aíslan mediante cromatografía de columna utilizando EtOAc de 0% a 100% en heptano para producir:

- 15 Isómero 1: (1*r*,4*r*)-6'-Bromo -4- hidroxiespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'(3'*H*)-ona



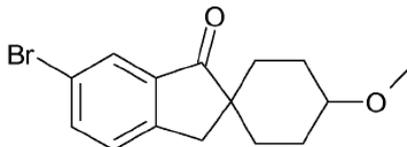
¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.20 - 1.43 (m, 4 H), 1.49 - 1.62 (m, 2 H), 1.79 - 1.89 (m, 2 H), 2.99 (s, 2 H), 3.39 - 3.50 (m, 1 H), 4.68 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.85 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 317, 319 [M+Na]⁺

Isómero 2: (1*s*,4*s*)-6'-bromo -4- hidroxiespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'(3'*H*)-ona



- 20 ¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.07 - 1.20 (m, 2 H), 1.51 - 1.63 (m, 2 H), 1.65 - 1.76 (m, 2 H), 1.93 (td, 2 H), 2.98 (s, 2 H), 3.83 (d, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 7.51 - 7.55 (m, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.84 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 317, 319 [M+Na]⁺.

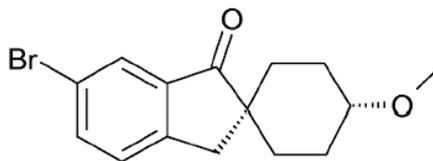
6'-Bromo -4- metoxiespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'(3'*H*)-ona



- 25 Una mezcla de los isómeros de 6'-bromo -4- hidroxiespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'(3'*H*)-ona (12.7 g, 43.0 mmol) se disuelve en THF (210 mL) bajo N_2 y se enfría a 0 °C. Se agrega tert-butóxido de potasio (5.79 g, 51.6 mmol) en forma de porciones y la mezcla se agita a 0 °C durante 25 min. Se agrega yoduro de metilo (4.30 mL, 68.8 mmol). El baño de enfriamiento se retira, y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Se agrega dos veces tert-butóxido de potasio adicional (0.483 g, 4.30 mmol), después de 2 h y 3 h respectivamente, y luego la mezcla se agita durante 2
- 30 h. Se agrega agua (100 mL) y la solución resultante se somete a partición entre solución salina (200 mL) y EtOAc (200 mL). La fase acuosa se extrae con otra parte de EtOAc (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan

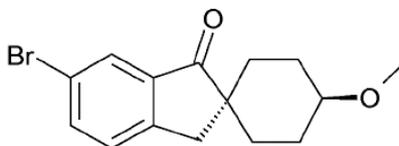
(MgSO₄) y se evaporan para dar 12.5 g (94% de rendimiento) de una mezcla (aproximadamente 80:20) de dos isómeros.

Isómero 1: (1*r*,4*r*)-6'-bromo -4- metoxiespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'(3'*H*)-ona



5 e

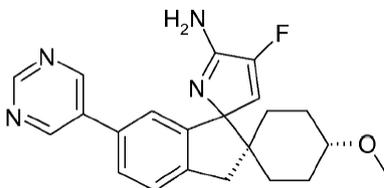
Isómero 2: (1*s*,4*s*)-6'-bromo -4- metoxiespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'(3'*H*)-ona



10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 - 1.32 (m, 2 H), 1.40 - 1.48 (m, 2 H), 1.51 - 1.62 (m, 2 H), 1.97 - 2.07 (m, 2 H), 3.00 (s, 2 H), 3.15 - 3.23 (m, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 7.56 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.86 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 309, 311 [M+H]⁺.

El Intermedio 1 también se puede preparar mediante un proceso descrito en el documento WO2010105179.

Ejemplo 1: (1*r*,4*r*) -4''- fluoro -4- metoxi-6'-(pirimidin -5- il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1,2''-pirrol]- 5''amina



Etapas 1: *N*-(6'-Bromo -4- metoxiespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'(3'*H*)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida

15 Se disuelven 6'-Bromo -4- metoxiespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'(3'*H*)-ona (Intermedio 1, mezcla de los isómeros) (1.14 g, 3.69 mmol), 2-metilpropano-2-sulfonamida (0.670 g, 5.53 mmol) y etóxido de titanio (1.519 mL, 7.37 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (8 mL) y se calienta hasta reflujo durante 26 h. La reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. Se agrega EtOAc (80 mL) y NaHCO₃ (sat, 15 mL) bajo agitación. La mezcla luego se deja reposar sin agitación durante 15 min. La mezcla se filtra y las fases se separan. La fase acuosa se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran. La cromatografía de columna (gel de sílice) con un gradiente de EtOAc de 0 - 20% de en *n*-heptano da el compuesto del título (1.00 g, 66% de rendimiento). MS (ES+) m/z 412, 414 [M+H]⁺.

Etapas 2: *N*-(6'-Bromo-1'-etenil -4- metoxi 1',3'-dihidroespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida

25 Se disuelve *N*-(6'-bromo -4- metoxiespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'(3'*H*)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (mezcla de los isómeros) (2.55 g, 6.18 mmol) en THF (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfría a 0 °C. Se agrega bromuro de vinilmagnesio (1M en THF) (13.60 mL, 13.60 mmol). La reacción se agita durante 1h. La reacción se apaga con una solución saturada de NH₄Cl. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con THF. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el solvente se evapora para producir 2.7 g (99 %) del compuesto del título. MS (ES+) m/z 440, 442 [M+H]⁺.

Etapas 3: 6'-Bromo-1'-etenil -4- metoxi-1',3'-dihidroespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'-amina

Se disuelve *N*-(6'-bromo-1'-etenil -4- metoxi-1',3'-dihidroespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (mezcla de los isómeros) (2.7 g, 6.13 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y se enfría a 0 °C. Se agrega HCl (5M en isopropanol) (12.26 mL, 61.30 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción mezcla se vierte en agua y se basifica con 2M KOH. La mezcla se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y los solventes se evaporan para producir 2.7 g (131 %) del compuesto del título. MS (ES+) m/z 319, 321 [M-NH₃]⁺.

Etapa 4: *N*-(6'-Bromo-1'-etenil -4- metoxi-1',3'-dihidroespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'-il)-2-fluoroprop-2- enamida

Se disuelven ácido 2-fluoroacrílico (1.45 g, 16.06 mmol) y HBTU (7.31 g, 19.27 mmol) en diclorometano (30 mL). Se agrega trietilamina (3.36 mL, 24.09 mmol) y la reacción se agita durante 6 min. Se agrega 6'-Bromo-1'-etenil- 4-metoxi-1',3'-dihidroespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'-amina (mezcla de los isómeros) (2.7 g, 8.03 mmol) como una solución en diclorometano (20 mL). La reacción se agita durante 16 h. La reacción mezcla se vierte en agua. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y el solvente se evapora. La cromatografía de columna (gel de sílice) utilizando diclorometano produce 1.4 g (43 %) del compuesto del título. MS (ES-) m/z 406, 408 [M-H]⁻.

Etapa 5: 6'-Bromo -4''- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''-pirrol]-5''(1''*H*)-ona

Se toman *N*-(6'-Bromo-1'-etenil -4- metoxi-1',3'-dihidroespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'-il)-2-fluoroprop-2-enamida (mezcla de los isómeros) (1.4 g, 3.43 mmol) y Catalizador Grubbs de Segunda Generación (0.292 g, 0.34 mmol) en diclorometano (20 mL). La reacción se pone bajo atmósfera de nitrógeno y se calienta a 120 °C durante 40 min mediante calentamiento por microondas. Se hace otra adición de la misma cantidad de catalizador y la reacción se calienta a 120 °C durante 40 min mediante calentamiento por microondas. Se agrega Catalizador Hoveyda-Grubbs de Segunda Generación (0.216 g, 0.34 mmol) y la reacción se calienta a 120 °C durante 40 min. Se hace otra adición de la misma cantidad de catalizador y la reacción se calienta a 120 °C durante 40 min mediante calentamiento por microondas. La cromatografía de columna utilizando EtOAc de 0% a 100% en heptano produce 277 mg (21 %) del compuesto del título. MS (ES-) m/z 378, 380 [M-H]⁻.

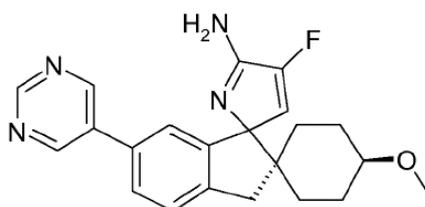
Etapa 6: 6'-Bromo -4''- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''-pirrol]-5''- amina

Se disuelve 6'-Bromo -4''- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''-pirrol]-5''(1''*H*)-ona (mezcla de los isómeros) (277 mg, 0.73 mmol) en piridina (2.5 mL). Se agrega pentasulfuro de fósforo (277 mg, 0.62 mmol) y la reacción se agita a 120 °C durante 1h. La reacción se enfría a temperatura ambiente. Se agregan amoníaco (7M en MeOH) (4.16 mL, 29.14 mmol) y tert-butil hidroperóxido (70% en agua) (1.501 mL, 10.93 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y los solventes se evaporan. La cromatografía de columna utilizando MeOH con 7M NH₃ de 0% a 5% en DCM produce 120 mg (43 %) del compuesto del título. MS (ES+) m/z 379, 381 [M+H]⁺.

Etapa 7: (1*r*,4*r*) -4''- fluoro -4- metoxi-6'-(pirimidin -5- il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1,2''-pirrol]- 5''amina

Se hace reaccionar 6'-Bromo -4''- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''-pirrol]- 5''- amina (mezcla de los isómeros) (60 mg, 0.16 mmol) con ácido pirimidin -5- il borónico (23.52 mg, 0.19 mmol) utilizando el método general para acoplamiento Suzuki. La reacción mezcla se filtra y los dos isómeros se aíslan mediante RP-HPLC. 15.8 mg (26 %) del producto ecuatorial. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.27 - 1.42 (m, 3 H), 1.50 (td, 1 H), 1.61 - 1.75 (m, 2 H), 1.93 - 2.03 (m, 2 H), 2.98 (d, 1 H), 3.05 - 3.14 (m, 1 H), 3.20 (d, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 4.92 (br. s., 2 H), 6.44 (d, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 2 H), 8.87 (s, 2 H), 9.15 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 379 [M+H]⁺.

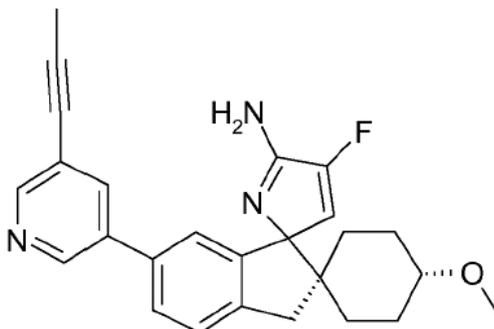
Ejemplo 2: (1*s*,4*s*) -4''- Fluoro -4- metoxi-6'-(pirimidin -5- il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1,2''-pirrol]- 5''amina



Se hace reaccionar 6'-Bromo -4''- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''-pirrol]- 5''- amina (mezcla de los isómeros) (60 mg, 0.16 mmol) con ácido pirimidin -5- il borónico (23.52 mg, 0.19 mmol) utilizando el

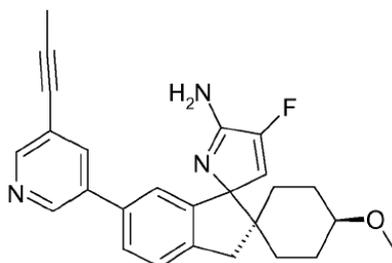
método general para acoplamiento Suzuki. La reacción mezcla se filtra y los dos isómeros se aíslan mediante RP-HPLC. 6.3 mg (11 %) del producto axial. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.30 - 1.77 (m, 6 H), 1.76 - 1.97 (m, 2 H), 2.98 - 3.22 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.44 (br. s., 1 H), 6.49 (d, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.40 (d, 2 H), 8.88 (s, 2 H), 9.16 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 **Ejemplo 3:** (1*r*,4*r*) -4''- Fluoro -4- metoxi-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno- 1',2''-pirrol]-5''amina



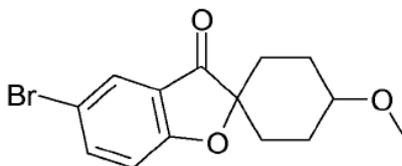
- 10 Se hace reaccionar 6'-Bromo -4''- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''-pirrol] -5''- amina (mezcla de los isómeros) (60 mg, 0.16 mmol) con ácido 5-(prop-1-inil)piridin-3-ilborónico (30.6 mg, 0.19 mmol) (Para preparación véase documentos WO2011002408, WO2011002407, o WO2006138264.) utilizando el método general para acoplamiento Suzuki. La reacción mezcla se filtra y los dos isómeros se aíslan mediante RP-HPLC. 14.4 mg (22 %) del producto ecuatorial. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.26 - 1.42 (m, 3 H), 1.48 (td, 1 H), 1.59 - 1.78 (m, 2 H), 1.92 - 2.02 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.97 (d, 1 H), 3.05 - 3.13 (m, 1 H), 3.18 (d, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 5.00 (br. s., 2 H), 6.43 (d, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.63 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 15 **Ejemplo 4:** (1*s*,4*s*) -4''- Fluoro -4- metoxi-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno- 1',2''-pirrol]-5''amina

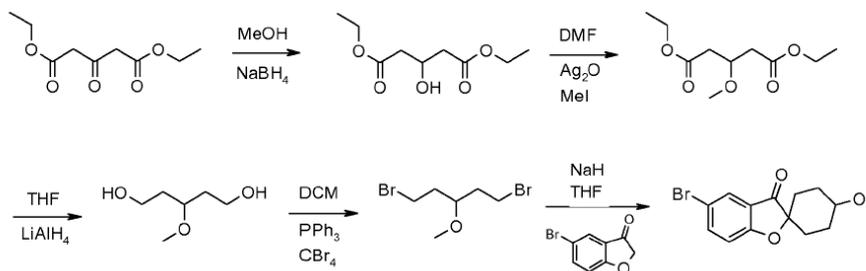


- 20 Se hace reaccionar 6'-Bromo -4''- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro [ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''-pirrol] -5''- amina (mezcla de los isómeros) (60 mg, 0.16 mmol) con ácido 5-(prop-1-inil)piridin-3-il borónico (30.6 mg, 0.19 mmol) (Para preparación véase documentos WO2011002408, WO2011002407, o WO2006138264.) utilizando el método general para acoplamiento Suzuki. La reacción mezcla se filtra y los dos isómeros se aíslan mediante RP-HPLC. 7.5 mg (11 %) del producto axial. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.31 - 1.94 (m, 8 H), 2.09 (s, 3 H), 2.99 - 3.19 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 3.43 (br. s., 1 H), 4.78 (br. s., 2 H), 6.48 (br. s., 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.63 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

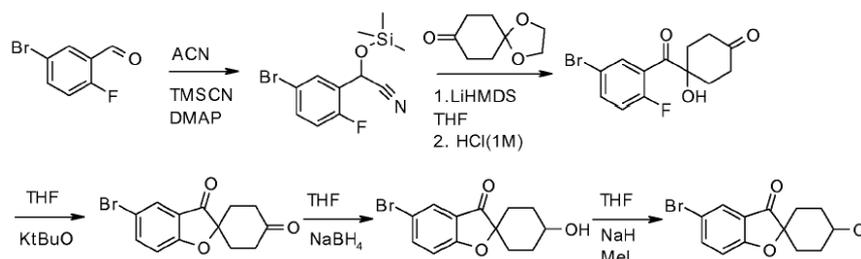
- 25 Intermedio 2: 5-Bromo-4'-metoxi-3'*H*-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclohexan]-3-ona



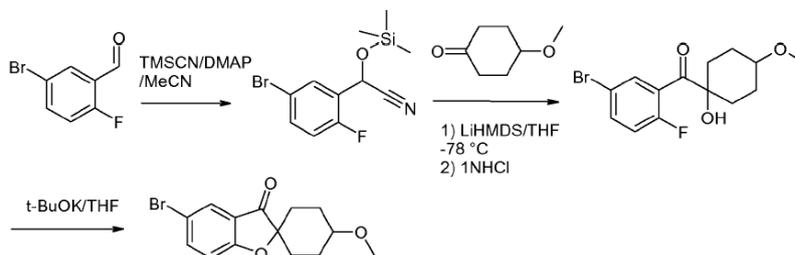
se puede preparar mediante el siguiente método:



o alternativamente por medio del siguiente método:

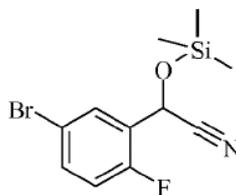


o alternativamente por medio del siguiente método:



5

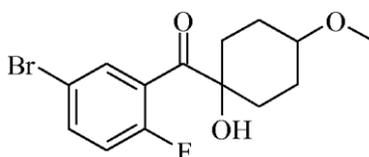
(5-Bromo-2-fluorofenil) [(trimetilsilil)oxi] acetoniitrilo



10

A una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (30.45 g, 150 mmol) en tetrahidrofurano (250 mL), se agrega DMAP (0.203 g, 1.73 mmol) seguido por cianuro trimetilsililo (18.24 g, 183.8 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h y luego se concentran *in vacuo* para proporcionar 45.8 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título que se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.71 (m, 6 H), 2.31 (m, 2 H), 3.32 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 7.03 (d, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.77 (d, 1 H).

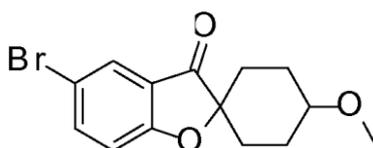
(5-Bromo-2-fluorofenil)(1-hidroxi -4- metoxiciclohexil)metanona



15

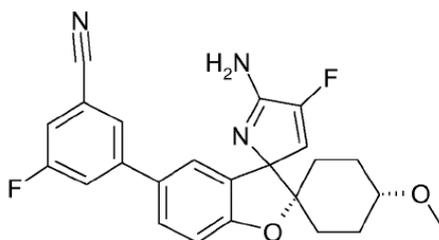
Se agrega LiHMDS (1.0 M, 165 mL, 165 mmol) en forma de gotas a una solución de (5-Bromo-2-fluorofenil)[(trimetilsilil)oxi]acetonitrilo (45.80 g, 150 mmol) en acetonitrilo (250 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agita durante 1.5 h y una solución 4-metoxiciclohexanona (Lee, C. K.; Lee, I.-S. H.; Noland, W. E. Heterociclos, 2007, 71, 419-428) (20.3 g, 150 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se agrega lentamente y la agitación a -78 °C se continua durante 3 h. Se agrega 1M HCl acuoso (300 mL) a -78 °C, y la mezcla se deja calentar lentamente a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Las fases se separan y la *capa acuosa* se extrae con acetato de etilo (2 x 500 mL). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se concentran *in vacuo* para proporcionar 57 g de material. Una porción del producto (30 g) se purifica mediante cromatografía de columna flash utilizando un gradiente de acetato de etilo 0 a 50% en hexanos para proporcionar 9.24 g del compuesto del título.

5-Bromo-4'-metoxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexan]-3-ona



Una mezcla de (5-bromo-2-fluorofenil)(1-hidroxi -4- metoxiciclohexil)-metanona (1.05 g, 3.17 mmol) y tert-butóxido de potasio (0.445 g, 3.80 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se calienta en un reactor de microondas a 70 °C durante 30 min. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash utilizando un gradiente de acetato de etilo de 0 a 15% en hexanos para proporcionar 388 mg (39% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.71 (m, 6 H), 2.31 (m, 2 H), 3.32 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 7.03 (d, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.77 (d, 1 H); MS (ES+) m/z: 312 [M+H]⁺.

Ejemplo 5: 3-[(1s,4s) -5'- Amino -4'- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5'- il]-5-fluorobenzonitrilo



Etapa 1: N-((1's,4's) -5- Bromo-4'-metoxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexano]-3-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfínamida

Se disuelven (1's,4's) -5- Bromo-4'-metoxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexano]-3-ona (Intermedio 3) (5.91 g, 18.99 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfínamida (4.60 g, 37.99 mmol) en THF de metilo (50 mL). Se agrega etóxido de titanio (IV) (30 mL, 47.35 mmol) y la reacción se calienta hasta reflujo durante 16h. La mezcla de reacción se vierte en 100 ml de EtOAc. Se agrega 30 ml de agua y se agita vigorosamente. La suspensión formada se deja sedimentar y se filtra mediante filtración por succión. El filtrado se seca sobre MgSO₄, se filtra y los solventes se evaporan. El producto se cristaliza a partir de Et₂O y heptano que produce 6.5 g (83 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.32 (s, 9 H) 1.63 - 1.95 (m, 6 H) 2.07 - 2.17 (m, 2 H) 3.33 (t, 1 H) 3.41 (s, 3 H) 6.93 (d, 1 H) 7.59 (dd, 1 H) 8.52 (br. s., 1 H); MS (ES+) m/z 414, 416 [M+H]⁺.

Etapa 2: N-((1's,4's) -5- Bromo-4'-metoxi-3-vinil-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexano]-3-il)-2-metilpropano-2-sulfínamida

Se disuelve N-((1's,4's) -5- Bromo-4'-metoxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexano]-3-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfínamida (6.5 g, 15.69 mmol) en THF (100 mL) y se pone bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfría a 0 °C. Se agrega bromuro de vinilmagnesio (38 mL, 38 mmol). La reacción se agita durante 1h a temperatura ambiente. La reacción se apaga con solución saturada de NH₄Cl. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con THF. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y el solvente se evapora para producir 6.48 g (93 %) MS (ES+) m/z 442, 444 (M+H)⁺

Etapa 3: (1's,4's) -5- Bromo-4'-metoxi-3-vinil-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexano]-3-amina

Se disuelve *N*-((1's,4's) -5- Bromo-4'-metoxi-3-vinil-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexano]-3-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (6.48 g, 14.65 mmol) en dioxano (50 mL) y se enfría a 0 °C. Se agrega HCl (5M en isopropanol) (29.3 mL, 146.47 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de 100 ml 2M KOH y hielo. La mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y los solventes se evaporan para producir 5.7 g (115 %). MS (ES+) *m/z* 321, 323 (M-NH₂)⁺

Etapa 4: *N*-((1's,4's) -5- Bromo-4'-metoxi-3-vinil-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexano]-3-il)-2-fluoroacrilamida

Se disuelven ácido 2-fluoroacrílico (3.04 g, 33.70 mmol) y hexafluorofosfato *O*-(1H-Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (25.6 g, 67.41 mmol) en DCM (60 mL). Se agrega trietilamina (11.74 mL, 84.26 mmol) y la reacción se agita durante 6 min. Se agrega (1's,4's) -5- Bromo-4'-metoxi-3-vinil-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexano]-3-amina (5.7 g, 16.85 mmol) como una solución en DCM (40 mL). La reacción se agita durante 16 h. La mezcla de reacción se vierte en agua. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y el solvente se evapora. El producto se purifica mediante cromatografía de columna utilizando MeOH de 0% a 10% en DCM para producir 1 g (14.46 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.53 - 1.60 (m, 1 H) 1.60 - 1.72 (m, 2 H) 1.89 - 2.10 (m, 5 H) 3.23 (tt, 3.98 Hz, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 4.81 (d, 1 H) 5.18 (dd, 1 H) 5.29 (d, 1 H) 5.64 - 5.77 (m, 1 H) 6.49 - 6.59 (m, 2 H) 6.74 (d, 1 H) 7.32 (d, 1 H) 7.37 (dd, 1 H). MS (ES-) *m/z* 408, 410 [M-H]⁻

Etapa 5: (1s,4s) -5'- Bromo -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol]-5"(1"H)-ona

Se toman *N*-((1's,4's) -5- Bromo-4'-metoxi-3-vinil-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexano]-3-il)-2-fluoroacrilamida (1 g, 2.44 mmol) y Catalizador Grubbs de Segunda Generación (0.207 g, 0.24 mmol) en DCM (20 mL) la reacción se pone bajo atmósfera de nitrógeno y se calienta a 120 °C durante 40 min mediante calentamiento por microondas. La reacción se repite tres veces con el Catalizador Hoveyda-Grubbs de Segunda Generación (0.153 g, 0.24 mmol), una vez con 2,6-diisopropilfenilimido neofilidenomolibdeno (VI) bis(hexafluoro-*t*-butóxido) (0.1 g, 0.13 mmol), se agrega bajo una manta de argón y una vez con 2,6-diisopropilfenilimidoneofilideno[BIPHEN racémico]molibdeno (VI) (0.1 g, 0.13 mmol) también se agrega bajo una manta de argón. El producto se purifica mediante cromatografía de columna utilizando EtOAc de 0% a 100% en heptano que produce 195 mg (21 %) del compuesto del título. MS (ES+) *m/z* 382, 384 [M+H]⁺

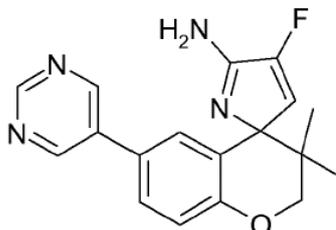
Etapa 6: (1s,4s) -5'- Bromo -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina

Se toma (1s,4s) -5'- Bromo -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol]-5"(1"H)-ona (195 mg, 0.51 mmol) en piridina (1.5 mL) y se agrega pentasulfuro de fósforo (220 mg, 0.49 mmol). La reacción se agita a 120 °C durante 1 h. La reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. Se agregan amoníaco (7M en MeOH) (2.92 mL, 20.41 mmol) y *tert*-butil hidroperóxido (70% en agua) (1.051 mL, 7.65 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Los solventes se evaporan y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna utilizando MeOH con 7M NH₃ 0% a 5% para producir 31 mg (16 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.34 - 1.49 (m, 2 H) 1.60 - 1.75 (m, 2 H) 1.89 - 2.05 (m, 3 H) 2.13 - 2.24 (m, 1 H) 3.15 (tt, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 6.43 (d, 1 H) 6.76 (d, 1 H) 6.97 (d, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 1 H). MS (ES+) *m/z* 381, 383 [M+H]⁺

Etapa 7: 3-[(1s,4s) -5"- Amino -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- il] -5-fluorobenzonitrilo

Se hace reaccionar (1s,4s) -5'- Bromo -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina (25 mg, 0.07 mmol) con ácido 3-ciano -5- fluorofenil borónico (26.0 mg, 0.16 mmol) utilizando el método general para acoplamiento Suzuki y el producto se purifica mediante RP-HPLC para producir 6.5 mg (3.5 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 - 1.54 (m, 2 H) 1.65 - 1.80 (m, 2 H) 1.91 - 2.02 (m, 2 H) 2.02 - 2.12 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 3.18 (tt, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 4.94 (br. s., 2 H) 6.49 (d, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 7.03 (d, 1 H) 7.24 (d, 1 H) 7.39 (dd, 1 H) 7.42 (m, 1 H) 7.57 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 422 [M+H]⁺

Ejemplo 6: 4'-Fluoro-3,3-dimetil-6-(pirimidin -5- il)espiro[croman-4,2'-pirrol] -5'- amina



Etapa 1: 6-Bromo-3,3-dimetilcroman -4- ona

Se disuelve 6-Bromocroman -4- ona (7.5 g, 33.03 mmol) en THF (100 mL). Se agrega yodometano (10.3 ml, 165.09 mmol) y la reacción se enfría a -78 °C. Se agrega en forma de porciones tert-butoxido de potasio (18.5 g, 164.87 mmol) y la reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente. La reacción se agita durante 16 h. Se agrega agua y la mezcla se extrae con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y los solventes se evaporan para producir 7.7 g (91 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 (s, 6 H) 4.15 (s, 2 H) 6.88 (d, 1 H) 7.54 (dd, 1 H) 8.01 (d, 1 H). MS (EI+) *m/z* 254, 256 [M]⁺

Etapa 2: N-(6-Bromo-3,3-dimetilcroman -4- ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Se disuelven 6-Bromo-3,3-dimetilcroman -4- ona (7.7 g, 30.18 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (8.05 g, 66.40 mmol) en THF de metilo (50 mL). Se agrega etóxido de titanio (IV) (15.15 g, 66.40 mmol) y la reacción se ajusta con un condensador Dean-Stark y se calienta hasta reflujo durante 2 días, durante la cual 25 mL de solvente se retira de la trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se vierte en 100 ml de EtOAc. Se agrega 30 mL de agua y la mezcla se agita vigorosamente. La suspensión formada se deja sedimentar y se filtra mediante filtración por succión. El filtrado se seca sobre MgSO₄, se filtra y los solventes se evaporan. La cromatografía de columna utilizando EtOAc de 0% a 50% en heptano de 0-50% produce 4.4 g (41 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.23 (s, 9 H) 1.23 - 1.30 (m, 6 H) 4.09 (s, 2 H) 7.00 (d, 1 H) 7.64 (dd, 1 H) 8.08 (d, 1 H). MS (ES+) *m/z* 358, 360 [M+H]⁺.

Etapa 3: N-(6-Bromo-3,3-dimetil -4- vinilcroman -4- il)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Se disuelve N-(6-Bromo-3,3-dimetilcroman -4- ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.17 g, 3.27 mmol) en THF (25 mL) y se pone bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfría a 0 °C. Se agrega bromuro de vinilmagnesio (6.53 mL, 6.53 mmol). La reacción se agita durante 1h a temperatura ambiente. La reacción se apaga con solución saturada de NH₄Cl. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con THF. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y el solvente se evapora para producir 1.1 g (87 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.89 (s, 3 H) 0.98 (s, 3 H) 1.20 (s, 9 H) 3.78 - 3.90 (m, 2 H) 4.54 (d, 1 H) 5.17 (s, 1 H) 5.44 (d, 1 H) 6.24 (dd, 1 H) 6.74 (d, 1 H) 7.32 (dd, 1 H) 7.84 (d, 1 H). MS (ES+) *m/z* 386, 388 [M+H]⁺

Etapa 4: N-(6-Bromo-3,3-dimetil -4- vinilcroman -4- il)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Se disuelve N-(6-Bromo-3,3-dimetilcroman -4- ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3.2 g, 8.93 mmol) en THF (50 mL) y se pone bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfría a 0 °C. Se agrega bromuro de vinilmagnesio (17.86 mL, 17.86 mmol). La reacción se agita durante 1h a temperatura ambiente. La reacción se apaga con solución saturada de NH₄Cl. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con THF. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y el solvente se evapora para producir 3.2 g (93 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.89 (s, 3 H) 0.98 (s, 3 H) 1.20 (s, 9 H) 3.78 - 3.90 (m, 2 H) 4.54 (d, 1 H) 5.17 (s, 1 H) 5.44 (d, 1 H) 6.24 (dd, 1 H) 6.74 (d, 1 H) 7.32 (dd, 1 H) 7.84 (d, 1 H). MS (ES+) *m/z* 386, 388 [M+H]⁺

Etapa 5: 6-Bromo-3,3-dimetil -4- vinilcroman -4- amina

Se disuelve N-(6-Bromo-3,3-dimetil -4- vinilcroman -4- il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4.3 g, 11.13 mmol) en dioxano (50 mL) y se enfría a 0 °C. Se agrega HCl (5M en isopropanol) (22.26 mL, 111.30 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de 100 ml 2M KOH y hielo. La mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y los solventes se evaporan para producir 3.2 g (100 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.85 (d, *J*=2.84 Hz, 6 H) 1.93 (br. s., 2 H) 3.79 - 4.02 (m, 2 H) 5.08 (d, *J*=17.02 Hz, 1 H) 5.23 (d, *J*=10.72 Hz, 1 H) 6.01 (dd, *J*=17.18, 10.56 Hz, 1 H) 6.71 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 7.24 (dd, *J*=8.67, 2.36 Hz, 1 H) 7.40 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H). MS (ES+) *m/z* 265, 267 [M-NH₂]⁺

Etapa 6: N-(6-Bromo-3,3-dimetil -4- vinilcroman -4- il)-2-fluoroacrilamida

Se toman ácido 2-fluoroacrílico (2.042 g, 22.68 mmol) y hexafluorofosfato O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (10.32 g, 27.22 mmol) en DCM (30 mL) y se agrega TEA (4.74 mL, 34.02 mmol). La reacción se agita durante 6 min. Se agrega 6-bromo-3,3-dimetil -4- vinilcroman -4- amina (3.2 g, 11.34 mmol) como una solución en DCM (20 mL) y la reacción se agita durante 16 h. La mezcla de reacción se vierte en solución salina y las fases se separan. La fase acuosa se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y el solvente se evapora. El producto se purifica mediante cromatografía de columna utilizando EtOAc de 0% a 100% en heptano para producir 1.5 g (37 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.92 (s, 3 H) 0.99 (s, 3 H) 3.80 - 3.99 (m, 2 H) 4.72 (d, 1 H) 5.28 (dd, 1 H) 5.36 (d, 1 H) 5.43 - 5.59 (m, 1 H) 6.45 (dd, 1 H) 6.77 (d, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.31 (d, 1 H) 7.55 (br. s., 1 H). MS (ES+) *m/z* 354, 356 [M+H]⁺

Etapa 7: 6-Bromo-4'-fluoro-3,3-dimetilespiro[croman-4,2'-pirrol]-5'(1'H)-ona

Se disuelve N-(6-Bromo-3,3-dimetil-4-vinilcroman-4-il)-2-fluoroacrilamida (1.5 g, 4.23 mmol) en DCM (20 mL) y se agrega el Catalizador Hoveyda-Grubbs de Segunda Generación (0.266 g, 0.42 mmol) y la reacción se calienta a 120 °C durante 40 min. El procedimiento se repite dos veces con el Catalizador Hoveyda-Grubbs de Segunda Generación y tres veces con el Catalizador Grubbs de Segunda Generación (0.360 g, 0.42 mmol). El producto se purifica mediante cromatografía de columna utilizando EtOAc de 0% a 100% en heptano para producir 465 mg (34 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.87 (s, 3 H) 0.91 (s, 3 H) 3.96 - 4.12 (m, 2 H) 6.84 (d, 1 H) 6.97 (d, 1 H) 7.10 (d, 1 H) 7.38 (dd, 1 H) 9.17 (br. s., 1 H). MS (ES+) *m/z* 326,328 [M+H]⁺

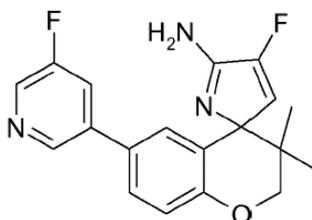
Etapa 8: 6-Bromo-4'-fluoro-3,3-dimetilespiro[croman-4,2'-pirrol]-5'- amina

Se toman 6-Bromo-4'-fluoro-3,3-dimetilespiro[croman-4,2'-pirrol]-5'(1'H)-ona (465 mg, 1.43 mmol) y pentasulfuro de fósforo (465 mg, 1.05 mmol) en piridina (3 mL). La reacción se calienta a 120 °C durante 1h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agregan amoniaco (7M en MeOH) (8.15 mL, 57.03 mmol) y tert-butil hidroperóxido (70% en agua) (2.94 mL, 21.39 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Los solventes se evaporan y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna utilizando MeOH con 7M NH₃ de 0% a 10% en DCM de 0-10% para producir 120 mg (26 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.89 (s, 3 H) 1.01 (s, 3 H) 3.84 (d, 1 H) 4.23 (d, 1 H) 6.43 (d, 1 H) 6.74 (d, 1 H) 6.97 (d, 1 H) 7.22 (dd, 1 H). MS (ES+) *m/z* 325, 327 [M+H]⁺

Etapa 9: 4'-Fluoro-3,3-dimetil-6-(pirimidin-5-il)espiro[croman-4,2'-pirrol]-5'- amina

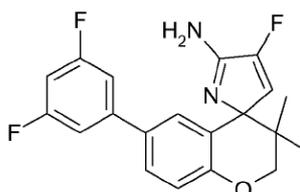
Se hace reaccionar 6-Bromo-4'-fluoro-3,3-dimetilespiro[croman-4,2'-pirrol]-5'- amina (60 mg, 0.18 mmol) con ácido pirimidin-5-il borónico (27.4 mg, 0.22 mmol) utilizando el método general para acoplamiento Suzuki. Este procedimiento se repite tres veces más. La mezcla de reacción se filtra y se extrae con DCM. Los solventes se evaporan y el producto se purifica mediante RP-HPLC para producir 10.3 mg (17 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.95 (s, 3 H) 1.04 (s, 3 H) 3.92 (d, 1 H) 4.30 (d, 1 H) 4.57 (br. s., 2 H) 6.50 (d, 1 H) 7.00 (d, 1 H) 7.06 (d, 1 H) 7.36 (dd, 2.36 Hz, 1 H) 8.82 (s, 2 H) 9.12 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 325 [M+H]⁺

Ejemplo 7: 4'-Fluoro-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3,3-dimetilespiro[croman-4,2'-pirrol]-5'- amina



Se hace reaccionar 6-bromo-4'-fluoro-3,3-dimetilespiro[croman-4,2'-pirrol]-5'- amina (60 mg, 0.18 mmol) con ácido 5-fluoropiridin-3-il borónico (31.2 mg, 0.22 mmol) utilizando el método general para acoplamiento Suzuki. Este procedimiento se repite tres veces más. La mezcla de reacción se filtra y se extrae con DCM. Los solventes se evaporan y el producto se purifica mediante RP-HPLC para producir 9.1 mg (14 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.94 (s, 3 H) 1.05 (s, 3 H) 3.92 (d, 1 H) 4.31 (d, 1 H) 6.50 (d, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 7.06 (d, 1 H) 7.36 (dd, 1 H) 7.46 (dt, 1 H) 8.38 (d, 1 H) 8.54 (t, 1 H). MS (ES+) *m/z* 342 [M+H]⁺.

Ejemplo 8: 6-(3,5-Difluorofenil)-4'-fluoro-3,3-dimetilespiro[croman-4,2'-pirrol]-5'- amina



Etapa 1: 6-(3,5-Difluorofenil)-4'-fluoro-3,3-dimetilespiro[croman-4,2'-pirrol]-5'(1'H)-ona

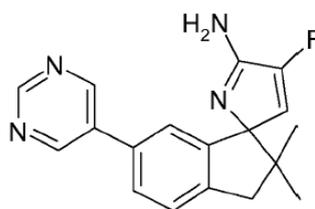
Se hace reaccionar 6-Bromo-4'-fluoro-3,3-dimetilespiro[croman-4,2'-pirrol]-5'(1'H)-ona (124 mg, 0.38 mmol) con ácido 3,5-difluorofenil borónico (72.0 mg, 0.46 mmol) utilizando el método general para acoplamiento Suzuki. La

mezcla de reacción se extrae con DCM. Los solventes se evaporan y el producto se purifica mediante cromatografía de columna utilizando EtOAc de 0% a 50% en heptano para producir 38.8 mg (28 %) del compuesto del título. MS (ES+) m/z 358, 360 [M+H]⁺

Etapa 2: 6-(3,5-Difluorofenil)-4'-fluoro-3,3-dimetilspiro[croman-4,2'-pirrol]-5'- amina

- 5 Se toman 6-(3,5-Difluorofenil)-4'-fluoro-3,3-dimetilspiro[croman-4,2'-pirrol]-5'-(1'H)-ona (38.8 mg, 0.11 mmol) y pentasulfuro de fósforo (40 mg, 0.09 mmol) en piridina (1 mL). La reacción se calienta a 120 °C durante 1h. La mezcla de reacción se enfría y se agrega amoníaco (7M en MeOH) (0.617 mL, 4.32 mmol) y tert-butil hidroperóxido (70% en agua) (0.223 mL, 1.62 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El producto se purifica mediante RP-HPLC para producir 12.1 mg (31 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm
- 10 0.93 (s, 3 H) 1.05 (s, 3 H) 3.90 (d, 1 H) 4.30 (d, 1 H) 6.49 (d, 1 H) 6.71 (tt, 1 H) 6.94 (d, 1 H) 6.95 - 6.99 (m, 1 H) 7.03 (d, 1 H) 7.33 (dd, 1 H). MS (ES+) m/z 359 [M+H]⁺

Ejemplo 9: 4'-fluoro-2,2-dimetil-6-(pirimidin -5- il)-2,3-dihidroespiro[indeno -1,2'- pirrol] -5'- amina



Etapa 1: 6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

- 15 A una solución de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (5 g, 23.69 mmol) en THF seco (150 mL) se agrega yodometano (3.70 mL, 59.23 mmol) y la mezcla se agita durante 15 min. Se agrega en porciones hidruro de sodio (2.369 g, 59.23 mmol) y se continua la agitación. Después de 2.5 h, se agrega lentamente agua (100 mL) y la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna utilizando un gradiente de EtOAc de 0-8% de en heptano como eluyente proporciona 4.74 g (84 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1.24 (s, 6 H), 2.95 (s, 2 H), 7.32 (d, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 7.89 (d, 1 H). MS (EI) m/z 238, 240 [M+•].
- 20

Etapa 2: N-(6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

- Se disuelven 6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona(4.74 g, 19.82 mmol) y tert-Butil sulfinamida (4.32 g, 35.68 mmol) en 2-metilo tetrahidrofurano (50 mL) y se agrega etóxido de titanio (IV) (8.29 mL, 39.65 mmol). La mezcla resultante se calienta hasta reflujo durante 2.5 días. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se agrega EtOAc (100 mL), seguido por la adición en forma de gotas de agua (15 mL) bajo agitación vigorosa. Después de 10 min de la mezcla agitada se deja reposar durante la noche. Los sólidos formados se filtran y la capa orgánica se concentra. La purificación del producto mediante cromatografía de columna utilizando un gradiente de EtOAc 0-15% en heptano como eluyente produce 5.17 g (76 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1.27 - 1.41 (s, 15 H), 2.93 (s, 2 H), 7.23 (d, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 8.36 - 8.79 (br. s., 1 H). MS (ES+) m/z 342, 344 [M+H]⁺.
- 25
- 30

Etapa 3: N-(6-bromo-2,2-dimetil-1-vinil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida

- Una solución de N-(6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2 g, 5.84 mmol) en 2-metilo tetrahidrofurano seco (40 mL) se enfría a -78 °C bajo nitrógeno. Se agrega en forma de gotas bromuro de vinilmagnesio (1.0 M en THF, 7.01 mL, 7.01 mmol) y la mezcla resultante se deja agitar a -78 °C Después de 2 h, se agrega más bromuro de vinilmagnesio (1.0 M en THF) (5.84 mL, 5.84 mmol) y se continua la agitación. Después de otra hora a -78 °C, el baño de enfriamiento se retira y la mezcla se deja alcanzar temperatura ambiente. Después de un total de 4 h la reacción se apaga mediante la adición de NH₄Cl sat. (aq) (100 mL) y las fases se separan. La fase acuosa se extrae dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄ filtrado y se evapora para producir 2.29 g (cuant.) del compuesto del título que se utiliza sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMd) δ 1.02 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.27 (s, 9 H), 2.60 (s, 2 H), 4.52 (dd, 1 H), 5.28 (dd, 1 H), 6.00 (dd, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.88 (d, 1 H). MS (ES+) m/z 370, 372 [M+H]⁺
- 35
- 40

Etapa 4: 6-bromo-2,2-dimetil-1-vinil-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

Una solución de N-(6-bromo-2,2-dimetil-1-vinil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2.29 g, 6.18 mmol) en diclorometano seco (2 mL) se enfría a 0 °C. Se agrega en forma de gotas HCl (4 M en dioxano, 6.18 mL, 24.73 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se ha formado un precipitado blanco. Se agrega Et₂O (60 mL) y el sólido se filtra. Se agrega diclorometano y NaHCO₃ sat. (ac) y las fases se separan. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para proporcionar 1.12 g (68.0 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0.99 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.40 (br. s., 2 H), 2.67 (s, 2 H), 4.98 (dd, 1 H), 5.13 (dd, 1 H), 5.96 (dd, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.31 (dd, 1 H). MS (ES+) *m/z* 249,251 [M-NH₂]⁺

Etapa 5: N-(6-bromo-2,2-dimetil-1-vinil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-fluoroacrilamida

A una suspensión de 6-bromo-2,2-dimetil-1-vinil-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (1.12 g, 4.21 mmol) y ácido 2-fluoropropenoico (0.568 g, 6.31 mmol) en EtOAc seco (20 mL) se agregan anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T3P) (3.76 mL, 6.31 mmol) y trietilamina (1.47 mL, 10.52 mmol) bajo nitrógeno. Después de 1.5 h, se agrega más ácido 2-fluoropropenoico (0.189 g, 2.10 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T3P) (1.25 mL, 2.10 mmol) y se continúa la agitación. Después de un total de 2.5 días, se agrega agua y las fases se separan. La capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. La purificación mediante cromatografía de columna utilizando un gradiente de EtOAc de 0-10% en heptano como eluyente proporciona 1.097 g (77%) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1.10 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 2.67 - 2.77 (m, 2 H), 4.71 (d, 1 H), 5.13 (dd, 1 H), 5.23 (d, 1 H), 5.62 - 5.75 (m, 1 H), 6.36 (dd, 1 H), 6.62 (br. s., 1 H), 7.08 (d, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H). MS (ES-) *m/z* 336,338 [M-H]⁻

Etapa 6: 6-bromo-4'-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidroespiro[indeno -1,2'-pirrol]-5'(1'H)-ona

A una solución de N-(6-bromo-2,2-dimetil-1-vinil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-fluoroacrilamida (0.300 g, 0.89 mmol) en tolueno seco (30 mL) bajo nitrógeno se agrega el Catalizador Hoveyda-Grubbs, de Segunda Generación (56 mg, 0.09 mmol) y la mezcla se agita a 100 °C durante la noche. Se agrega una segunda parte del Catalizador Hoveyda-Grubbs, de Segunda Generación (56 mg, 0.09 mmol) y la reacción se continúa. Después de 24 h, se agrega una nueva parte del Catalizador Hoveyda-Grubbs, de Segunda Generación (56 mg, 0.09 mmol), así como también después de 48 h. Después de 2.5 días la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna utilizando un gradiente de EtOAc de 0-50% en heptano como eluyente produce 96 mg (34.9 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.09 (s, 3 H) 1.12 (s, 3 H) 2.83 (m, 2 H) 6.19 (br. s., 1 H) 6.27 (d, 1 H) 7.14 (d, 1 H) 7.25 (d, 1 H) 7.41 (dd, 1 H). MS (ES+) *m/z* 310, 312 [M+H]⁺

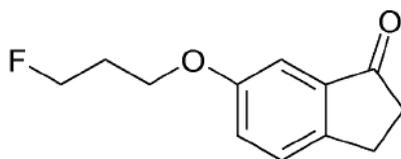
Etapa 7: 6-bromo-4'-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidroespiro[indeno -1,2'-pirrol]-5'-amina

A la solución de 6-bromo-4'-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidroespiro[indeno -1,2'-pirrol]-5'(1'H)-ona (96 mg, 0.31 mmol) en piridina seca (3 mL) se agrega pentasulfuro de fósforo (0.124 g, 0.28 mmol) y la reacción se calienta hasta reflujo durante 3 h. La reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se agregan amoníaco (7N en MeOH, 4.20 mL, 29.43 mmol) y tert-butil hidroperóxido (70% en agua, 0.606 mL, 4.41 mmol). Después de agitación durante 3 días, la mezcla de reacción se concentra algo y se agregan DCM y agua. Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan. La mezcla se purifica mediante cromatografía de columna utilizando un gradiente de MeOH de 0-10% que contiene 0.1M NH₃ en diclorometano como eluyente, seguido por cromatografía preparativa para proporcionar 14.5 mg, (15.9 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.06 (2 x s, 2 x 3 H) 2.73 (d, 1 H) 3.02 (d, 1 H) 6.40 (d, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.13 (d, 1 H) 7.32 (dd, 1 H). MS (ES+) *m/z* 309, 311 [M+H]⁺

Etapa 8: 4'-Fluoro-2,2-dimetil-6-(pirimidin -5- il)-2,3-dihidroespiro[indeno -1,2'-pirrol]-5'-amina

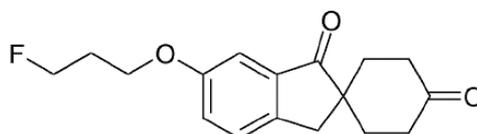
6-bromo-4'-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidroespiro[indeno -1,2'-pirrol]-5'-amina (13 mg, 0.04 mmol), ácido pirimidin -5- il borónico (6.8 mg, 0.05 mmol), tetracloropaladato de sodio (II) (0.6 mg, 2.10 mmol) y 3-(di-tert-butilfosfonio) propano sulfonato (1.1 mg, 4.20 mmol) se ponen en un tubo de microondas. Se agrega 2-metil tetrahidrofurano (0.5 mL) seguido por carbonato de potasio acuoso (2 M, 63 µL, 0.13 mmol). La mezcla se desgasifica y el recipiente se tapa y se calienta a 100 °C durante 30 min en un reactor de microondas. Se agrega más ácido pirimidin -5- il borónico (6.8 mg, 0.05 mmol), tetracloropaladato de sodio (II) (0.6 mg, 2.10 mmol) y 3-(di-tert-butilfosfonio)propano sulfonato (1.1 mg, 4.20 mmol) y la mezcla se calienta a 100 °C durante otros 30 min. Se agregan agua y EtOAc y las fases se separan. La fase acuosa se extrae una vez más con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan. La purificación mediante cromatografía preparativa proporciona 9 mg (69.4 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.11 (s, 3 H) 1.13 (s, 3 H) 2.89 (d, 1 H) 3.15 (d, 1 H) 4.66 (br. s, 2 H) 6.48 (d, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.43 (m, 2 H) 8.89 (s, 2 H) 9.17 (s, 1 H). MS (ES+) *m/z* 309 [M+H]⁺

Intermedios: 6-(3-Fluoropropoxi) -2,3-dihidro-1H-inden-1-ona



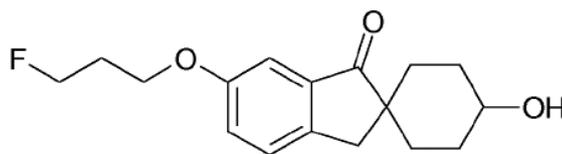
5 A una solución de 6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (4 g, 27.00 mmol) en THF (140 mL) lentamente se agregan 3-fluoropropan-1-ol (2.232 mL, 29.70 mmol), Trifenilfosfina (10.62 g, 40.50 mmol) y diisopropil azodicarboxilato (7.97 mL, 40.50 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentra. La purificación del producto mediante cromatografía de gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 4:1 -3:1 como eluyente da el compuesto del título (6.25 g, 111 %). NMR: ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.12 - 2.32 (m, 2 H) 2.66 - 2.81 (m, 2 H) 3.00 - 3.15 (m, 2 H) 4.13 (t, 2 H) 4.61 (t, 1 H) 4.70 (t, 1 H) 7.15 - 7.23 (m, 2 H) 7.38 (d, 1 H).

6'-(3-fluoropropoxi)espiro[ciclohexano -1,2'-inden]-1',4(3'H)-diona



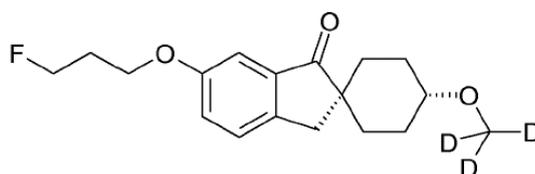
10 A una mezcla de 6-(3-fluoropropoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (6.25 g, 30 mmol) y acrilato de metilo (5.96 ml, 66.00 mmol) en 2-metilo THF (26.4 ml) se enfría a 0°C se agrega tert-butoxido de potasio (3.70 g, 33.00 mmol) en porciones. Después de agitación durante 1h a temperatura ambiente, se agregan más acrilato de metilo (3.0 ml, 33.24 mmol) y tert-butoxido de potasio (1.7 g, 15.15 mmol), después de agitación a temperatura ambiente durante otros 15 min, se agregan agua (39.6 ml) e hidróxido de potasio (2.52 g, 45.00 mmol) y la mezcla se calienta hasta reflujo. La mezcla de reacción se somete a partición entre solución salina y acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna utilizando heptano/EtOAc,2:1-1:1 como eluyente da el compuesto del título (2.100 g, 24.11 %). MS (ES+) m/z 291 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.82 - 1.93 (m, 2 H) 2.14 - 2.28 (m, 4 H) 2.40 - 2.51 (m, 2 H) 2.69 (dt, 2 H) 3.16 (s, 2 H) 4.14 (t, 2 H) 4.61 (t, 1 H) 4.71 (t, 1 H) 7.20 - 7.23 (m, 1 H) 7.23 - 7.26 (m, 1 H) 7.39 (d, 1 H).

6'-(3-fluoropropoxi)-4-hidroxiespiro[ciclohexano -1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



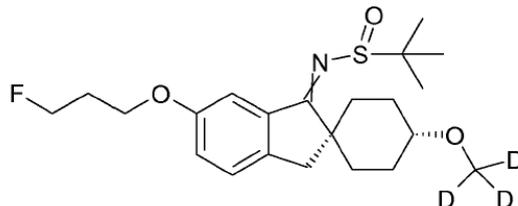
25 A una solución de 6'-(3-fluoropropoxi)espiro[ciclohexano -1,2'-inden]-1',4(3'H)-diona (2.1 g, 7.23 mmol) en diclorometano (15 mL), es complejo de tert-butilamina de borano (0.239 g, 2.75 mmol) agregado a 0 °C. Después de 1h se agrega HCl conc. (1 mL), seguido por solución acuosa de NaCl al 20 % (20 mL). La mezcla de reacción se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita durante 30 min. El trabajo junto con EN05242-69. Las fases se separan y a la fase acuosa se cargan con DCM y H₂O. Las fases orgánicas se combinan, se concentran y se secan bajo vacío o.n para dar un sólido blanco, 6'-(3-fluoropropoxi)-4-hidroxiespiro[ciclohexano -1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (2.0 g, 95 %). MS (ES+) m/z 293 (M+H)⁺

30 (1r,4r)-6'-(3-fluoropropoxi)-4-[(2H3)metiloxi]espiro[ciclohexano -1,2'-inden]-1'(3'H)-ona

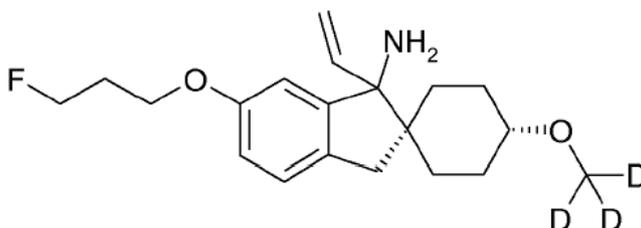


- 5 Se disuelve (1*r*,4*r*)-6'-(3-fluoropropoxi) -4- hidroxiespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'(3'H)-ona (2.0 g, 6.84 mmol) en 2-metilo THF (45.1 ml) bajo una atmósfera inerte y la solución se enfría a 0°C. Se agrega yodometano-D3 (0.556 ml, 8.89 mmol) seguido por la adición en forma de porciones de tert-butóxido de potasio (1.075 g, 9.58 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3h. Las fases se separan y la capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra para proporcionar el compuesto del título (2.2 g, 103 %). El producto se utiliza como tal en la siguiente etapa.

N-[(1*r*,1'E,4*r*)-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi]espiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'(3'H)-ilideno]-2-metilpropano-2-sulfínamida

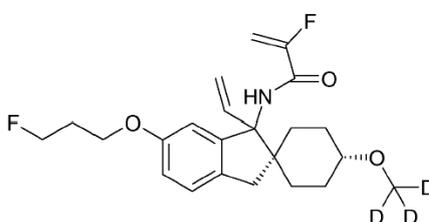


- 10 Se calientan (1*r*,4*r*)-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi]espiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'(3'H)-ona (3.85 g, 12.44 mmol), 2-metilpropano-2-sulfínamida (1.291 g, 16.18 mmol), 2-metiltetrahidrofurano (25 ml) y etóxido de titanio (4.53 ml, 24.89 mmol) hasta reflujo durante la noche. Se agregan más de 2-metilpropano-2-sulfínamida (1.96 g, 16.18 mmol) y etóxido de titanio (4.105 ml, 19.12 mmol), la mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante otra noche.
- 15 Se agrega más 2-metilpropano-2-sulfínamida (1.57 g, 14.21 mmol) y etóxido de titanio (3.59 g, 16.98 mmol), la mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante 4 más días. La reacción se deja enfriar a temperatura ambiente después que se diluye con EtOAc (150 mL). Se agrega en forma de gotas agua (50 mL) sobre 10 min bajo agitación vigorosa y luego la mezcla se deja reposar sin agitación durante 1.5 h. Los sólidos se filtran y los compuestos orgánicos se evaporan. La purificación del residuo la cromatografía de columna de sílice utilizando hept/EtOAc,2:1-1:1 como eluyente da el compuesto del título (2.3 g, 45 %). MS (ES+) m/z 413 (M+H)⁺.
- 20 1'-etenil-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi] -1',3'-dihidroespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'-amina



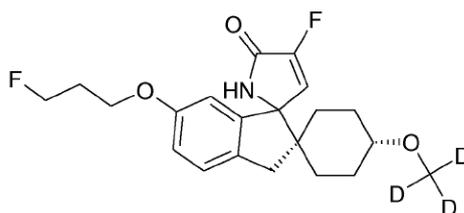
- 25 Una solución de N-{1'-etenil-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi] -1',3'-dihidroespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'-il}-2-metilpropano-2-sulfínamida (1.8 g, 4.09 mmol) en diclorometano seco (2 mL) se enfría a 0 °C. HCl (4 M en dioxano) (4.09 mL, 16.34 mmol) se agrega en forma de gotas a la mezcla de reacción y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregan EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado y las fases se separan. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra para proporcionar el compuesto del título. El material se utiliza en la siguiente etapa como tal.

N-{1'-etenil-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi] -1',3'-dihidroespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'-il}-2- fluoroprop-2-enamida



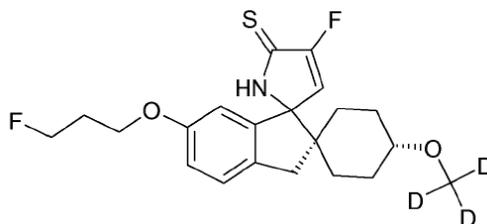
A una suspensión de 1'-etenil-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi] -1',3'-dihidroespiro[ciclohexano -1,2'- indeno] - 1'-amina (1.376 g, 4.09 mmol) y en acetato de etilo seco (30 mL) son anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (3.67 mL, 6.14 mmol) y se agrega trietilamina (0.570 ml, 4.09 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción luego se deja permitir que alcance temperatura ambiente. La mezcla se agita 3 días, luego se agrega más anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (1.223 mL, 2.05 mmol) y trietilamina (0.285 mL, 2.05 mmol), se agita durante otros 3h. Luego se agrega agua y las fases se separan. La fase acuosa se extrae con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan. La purificación del residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 5:1-4:1-3:1 como eluyente da el compuesto del título (0.45 g, 27 % de rendimiento). El producto se utiliza como tal en la siguiente etapa.

10 4"-fluoro-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi] -3'H-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1,2"-pirrol]- 5"(1"H)-ona



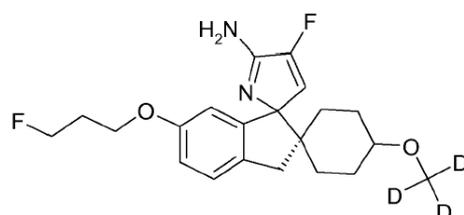
Una mezcla de N-{1'-etenil-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi] -1',3'-dihidroespiro[ciclohexano -1,2'- indeno] - 1'-il}-2-fluoroprop-2-enamida (0.446 g, 1.09 mmol) en tolueno seco (60 mL) bajo nitrógeno se calienta a 100 °C. El Catalizador Hoveyda-Grubbs de Segunda Generación (0.069 g, 0.11 mmol) está y la mezcla se deja agitar a la misma temperatura. Después de 50 min, se agrega más Catalizador Hoveyda-Grubbs de Segunda Generación (0.069 g, 0.11 mmol) y la mezcla se agita durante la noche. Se agrega más Catalizador Hoveyda-Grubbs de Segunda Generación (0.069 g, 0.11 mmol). Después de 5 h se agrega más Catalizador Hoveyda-Grubbs de Segunda Generación (0.686 g, 1.09 mmol) y la reacción se calienta durante una semana. De nuevo se agrega más Catalizador Hoveyda-Grubbs de Segunda Generación (0.686 g, 1.09 mmol) y la reacción se calienta durante la noche. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, y se concentra. La purificación del residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando heptano/acetato de etilo 5:1-4:1 -3:1-1:1-1:2 como eluyente da el compuesto del título (0.26 g, 62 % de rendimiento). MS (ES⁺) m/z 381 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 - 1.30 (m, 5 H) 1.33 - 1.57 (m, 3 H) 1.81 - 1.94 (m, 2 H) 2.00 - 2.13 (m, 3 H) 2.77 - 2.98 (m, 2 H) 2.99 - 3.09 (m, 1 H) 3.36 (br. s., 0 H) 3.93 - 4.12 (m, 3 H) 4.53 (t, 1 H) 4.63 (t, 1 H) 6.52 - 6.60 (m, 1 H) 6.80 (d, 1 H) 6.81 - 6.85 (m, 1 H) 7.15 - 7.22 (m, 3 H) 8.96 - 9.04 (m, 1 H)

4"-fluoro-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi] -3'H-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol]- 5"(1''H)-iona



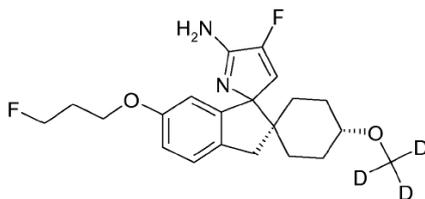
A la solución de 4"-fluoro-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi] -3'H-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol]- 5"(1''H)-ona (0.257 g, 0.68 mmol) en piridina seca (11.65 ml) se agrega pentasulfuro de fósforo (0.270 g, 0.61 mmol) y la reacción se calienta hasta reflujo. Después de 3 h la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se toma en la siguiente etapa. MS (ES⁺) m/z 397 (M+H)⁺.

Ejemplos 10 y 11: 4"-fluoro-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi] -3'H-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno- 1',2"-pirrol]-5"- amina



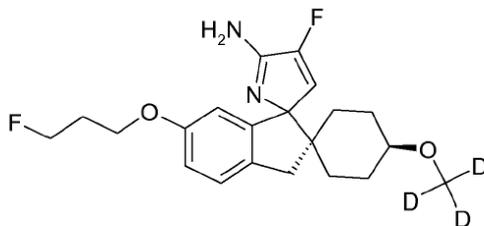
5 A la solución de 4"-fluoro-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi] -3'H-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"- pirrol]-5"(1"H)-tiona (270 mg, 0.68 mmol) en piridina (12 mL) es amoniaco (7N en MeOH) (9.71 mL, 68.00 mmol) y se agrega tert-butil hidroperóxido (70% en agua) (1.401 mL, 10.20 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentra algo y se agregan DCM y agua y las capas se separan. La fase acuosa se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran. La purificación del residuo mediante cromatografía de gel de sílice utilizando EtOAc, solución EtOAc/NH₃ (7M en metanol) 10:1 como eluyente seguido por HPLC preparativo proporciona 2 diastereómeros:

Ejemplo 10, Isómero 1



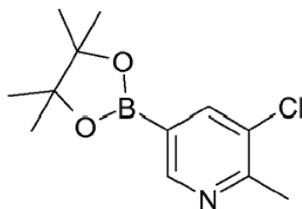
10 4"-fluoro-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi] -3'H-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina (30.6 mg, 12 %). MS (ES+) m/z 380 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05 - 1.26 (m, 3 H) 1.35 - 1.54 (m, 3 H) 1.83 (d, 2 H) 1.97 - 2.11 (m, 2 H) 2.74 - 2.93 (m, 2 H) 2.93 - 3.03 (m, 1 H) 3.87 - 4.02 (m, 2 H) 4.52 (t, 1 H) 4.61 (t, 1 H) 6.26 (br. s., 1 H) 6.43 (br. s., 2 H) 6.64 (br. s., 1 H) 6.70 (dd, 1 H) 7.13 (d, 1 H)

15 Ejemplo 11, Isómero 2



20 4"-fluoro-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi] -3'H-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina (4.8 mg, 2 %). MS (ES+) m/z 380 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.08 - 1.26 (m, 2 H) 1.35 - 1.53 (m, 3 H) 1.58 - 1.79 (m, 3 H) 1.92 - 2.11 (m, 2 H) 2.76 - 2.97 (m, 2 H) 3.85 - 4.03 (m, 2 H) 4.52 (t, 1 H) 4.62 (t, 1 H) 6.26 (br. s., 1 H) 6.40 (br. s., 2 H) 6.64 (br. s., 1 H) 6.70 (dd, 1 H) 7.12 (d, 1 H)

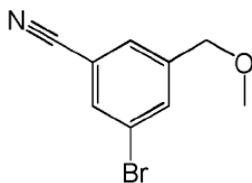
Intermedio 3: 3-Cloro-2-metil -5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



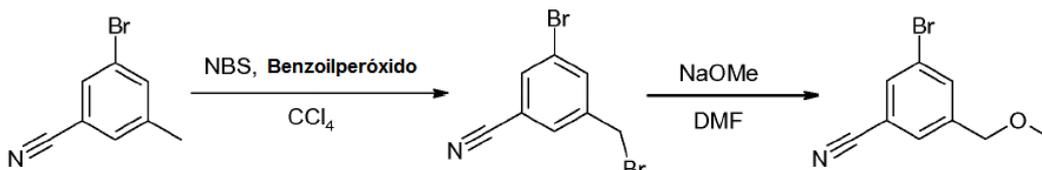
25 Una suspensión de 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.836 g, 3.29 mmol), 5-bromo-3- cloro-2- metilpiridina (0.34 g, 1.65 mmol), acetato de potasio (0.485 g, 4.94 mmol) en dioxano (5 mL) se desgasifica con una corriente de argón por un par de minutos. Se agrega complejo de diclorometano de dicloruro 1,1'- bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (0.067 g, 0.08 mmol) y la mezcla se calienta hasta reflujo bajo N₂ durante 1.5 h. La mezcla se deja enfriar y se filtra. La torta de filtro se lava con EtOAc. El filtrado se concentra *in vacuo* y la cromatografía de columna utilizando EtOAc de 0% a 80% en heptano da 442 mg (100%) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 (s, 12 H), 2.65 (s, 3 H), 7.95 - 8.03 (m, 1 H), 8.69 (d, 1 H); MS (ES+) m/z: 172 [M-C₆H₉]⁺.

30

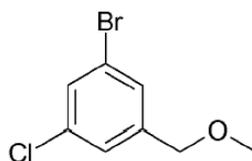
Intermedio 4: 3-Bromo -5- (metoximetil)benzonitrilo



Se puede preparar mediante el siguiente método:

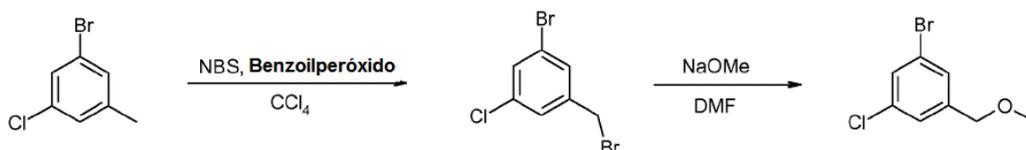


Intermedio 5: 1-Bromo-3-cloro -5- (metoximetil)benceno

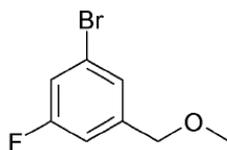


5

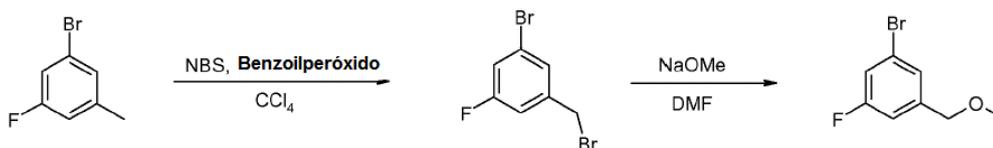
Se puede preparar mediante el siguiente método:



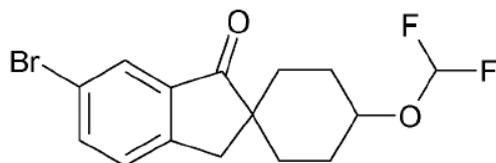
Intermedio 6: 1-Bromo-3-fluoro -5- (metoximetil)benceno



10 Se puede preparar mediante el siguiente método:

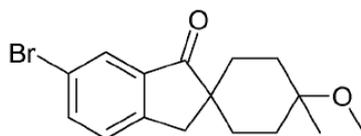


Intermedio 7: 6'-Bromo -4- (difluorometoxi)espiro[ciclohexano -1,2'- indano]-1'-ona

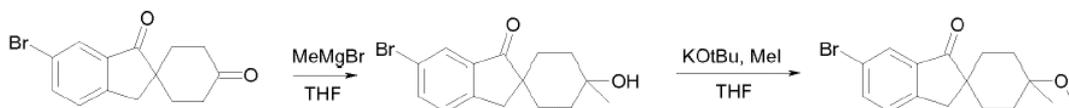


5 Se coevapora 6'-bromo -4- hidroxiespiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'(3'H)-ona (mezcla de los isómeros) (5 g, 16.94 mmol) con MeCN seco dos veces después de lo cual se disuelve en acetonitrilo seco (215 mL), se agrega yoduro cuproso (0.323 g, 1.69 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 60 °C durante 5 min bajo Argón. Se agrega ácido 2-(fluorosulfonyl)difluoroacético (2.421 mL, 22.02 mmol) en una corriente y la mezcla de reacción se calienta durante 50 min. Se agregan agua y dietil éter. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran. La cromatografía de columna utilizando EtOAc de 14% a 67% en heptanos produce 2.2 g (37%) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.43 - 1.67 (m, 6 H), 1.96 - 2.05 (m, 2 H), 3.04 (s, 2 H), 4.09 - 4.20 (m, 1 H), 6.74 (t, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.87 (dd, 1 H); MS (ES+) *m/z* 345 [M+H]⁺

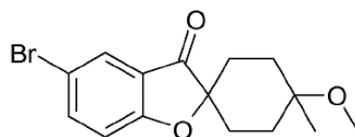
10 Intermedio 8: 6'-bromo -4- metoxi -4- metilspiro[ciclohexano -1,2'- inden] -1'(3'H)-ona



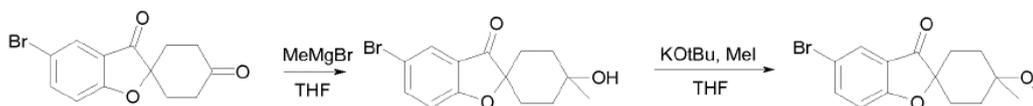
Se puede preparar mediante el siguiente método:



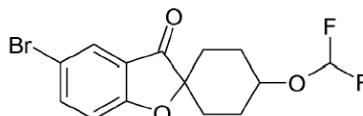
15 Intermedio 9: 5-Bromo-4'-metoxi-4'-metil-3*H*-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclohexan]-3-ona



Se puede preparar mediante el siguiente método:

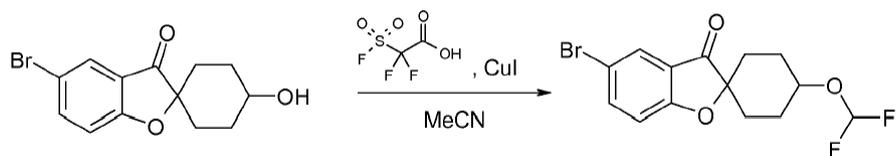


Intermedio 10 5-Bromo-4'-(difluorometoxi) -3*H*-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclohexan]-3-ona



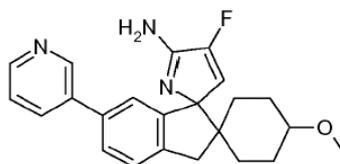
20

Se puede preparar mediante el siguiente método:



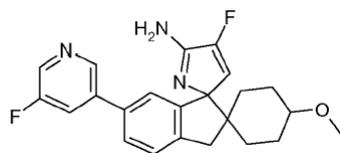
Los siguientes compuestos se pueden preparar utilizando 6'-bromo -4''- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano - 1,2'- indeno-1',2''-pirrol] -5''- amina (Ejemplo 1, etapa 7) utilizando los métodos descritos anteriormente. Se enumera reactivos y métodos adicionales.

- 5 **Ejemplo 12:** 4''-fluoro -4- metoxi-6'-(piridin-3-il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''-pirrol] -5''- amina



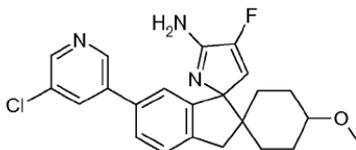
Se puede preparar con ácido piridina-3- borónico mediante el método (xiii).

- Ejemplo 13:** 4''-fluoro-6'-(5-fluoropiridin-3-il) -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''-pirrol] -5''- amina



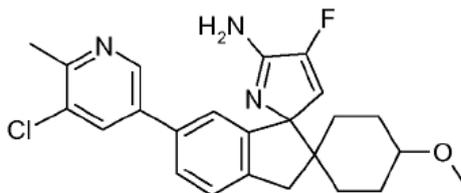
- 10 Se puede preparar con ácido 5-fluoropiridina-3- borónico mediante el método (xiii)

- Ejemplo 14:** 6'-(5-cloropiridin-3-il) -4''- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''-pirrol] -5''- amina



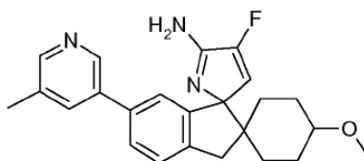
Se puede preparar con ácido 5-cloropiridina-3- borónico mediante el método (xiii)

- 15 **Ejemplo 15:** 6'-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il) -4''- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''- pirrol] - 5''- amina



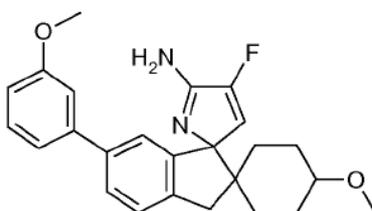
Se puede preparar con el Intermedio 3 mediante el método (xiii)

- Ejemplo 16:** 4''-fluoro -4- metoxi-6'-(5-metilpiridin-3-il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''-pirrol]- 5''-amina



Se puede preparar con ácido 5-metilpiridina-3- borónico mediante el método (xiii)

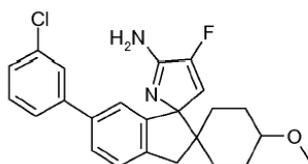
Ejemplo 17: 4''-fluoro -4- metoxi-6'-(3-metoxifenil)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''-pirrol] -5''- amina



5

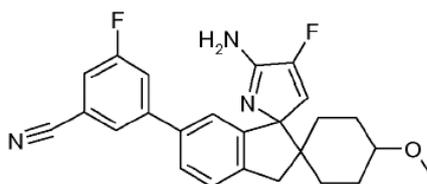
Se puede preparar con ácido 3-metoxifenil borónico mediante el método (xiii)

Ejemplo 18: 6'-(3-clorofenil) -4''- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''-pirrol] -5''- amina



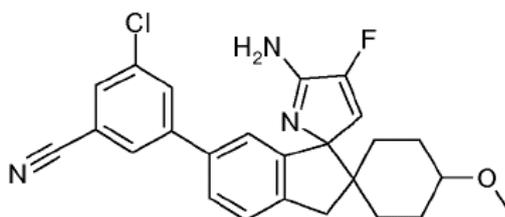
Se puede preparar con ácido 3-clorofenil borónico mediante el método (xiii)

10 **Ejemplo 19:** 3-(5''-amino -4''- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''-pirrol]-6'-il) -5- fluorobenzonitrilo



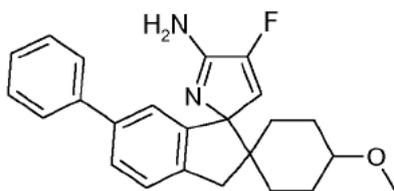
Se puede preparar con ácido 3-ciano -5- fluorofenil borónico mediante el método (xiii)

15 **Ejemplo 20:** 3-(5''-amino -4''- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''-pirrol]-6'-il) -5- clorobenzonitrilo



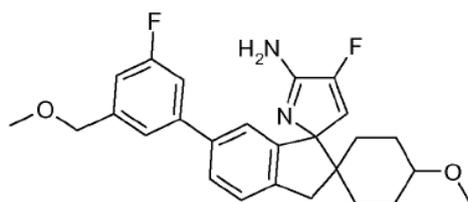
Se puede preparar con ácido 3-cloro -5- cianofenil borónico mediante el método (xiii)

Ejemplo 21: 4"-fluoro -4- metoxi-6'-fenil-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina



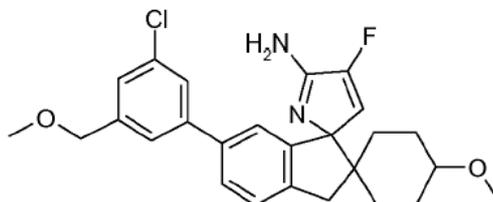
Se puede preparar con ácido fenil borónico mediante el método (xiii)

5 **Ejemplo 22:** 4"-fluoro-6'-[3-fluoro -5- (metoximetil)fenil] -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno- 1',2"-pirrol] -5"- amina



Se puede preparar con el Intermedio 6 mediante el método (xiii)

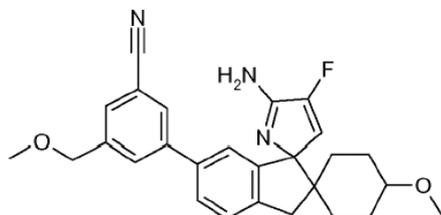
Ejemplo 23: 6'-[3-cloro -5- (metoximetil)fenil] -4"- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno- 1',2"-pirrol] -5"- amina



10

Se puede preparar con el Intermedio 5 mediante el método (xiii)

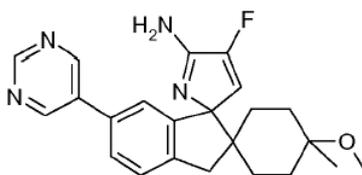
Ejemplo 24: 3-(5"-amino -4"- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol]-6'-il) -5- (metoximetil) benzonitrilo



15 Se puede preparar con Intermedio 4 mediante el método (xiii)

El siguiente compuesto se puede preparar utilizando el Intermedio 8 que se puede convertir a 6'-bromo -4"- fluoro- 4- metoxi -4- metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina utilizando los métodos descritos anteriormente. Se enumeran reactivos y métodos adicionales.

20 **Ejemplo 25:** 4"-fluoro -4- metoxi -4- metil-6'-(pirimidin -5- il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol]- 5"- amina



Se puede preparar con ácido pirimidina -5- borónico mediante el método (xiii)

5 El siguiente compuesto se puede preparar utilizando el Intermedio 7 que se puede convertir a 6'-bromo -4- (difluorometoxi) - 4''-fluoro-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''-pirrol] -5''- amina utilizando los métodos descritos anteriormente. Se enumeran reactivos y métodos adicionales.

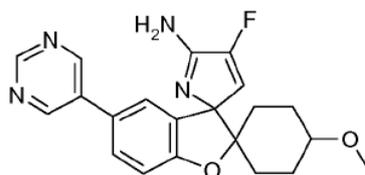
Ejemplo 26: 4-(difluorometoxi) -4''- fluoro-6'-(pirimidin -5- il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2''-pirrol]- 5''- amina



Se puede preparar con ácido pirimidina -5- borónico mediante el método (xiii)

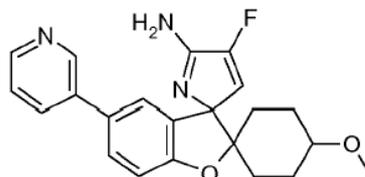
10 Los siguientes compuestos se pueden hacer a partir de 5-bromo-4'-metoxi-3*H*-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclohexan]-3- ona que se puede convertir a 5'-bromo -4''- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2''- pirrol] -5''- amina utilizando los métodos descritos anteriormente. Se enumeran reactivos y métodos adicionales.

Ejemplo 27: 4''-fluoro -4- metoxi -5'- (pirimidin -5- il)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2''- pirrol] -5''- amina



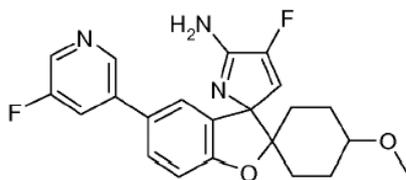
15 Se puede preparar con ácido pirimidina -5- borónico mediante el método (xiii)

Ejemplo 28: 4''-fluoro -4- metoxi -5'- (piridin-3-il)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2''- pirrol] -5''- amina



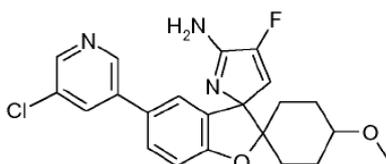
Se puede preparar con ácido piridina-3- borónico mediante el método (xiii)

20 **Ejemplo 29:** 4''-fluoro -5'- (5-fluoropiridin-3-il) -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2''- pirrol]- 5''- amina



Se puede preparar con ácido 5-fluoropiridina-3- borónico mediante el método (xiii)

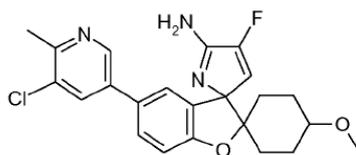
Ejemplo 30: 5'-(5-cloropiridin-3-il) -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol]- 5"- amina



5

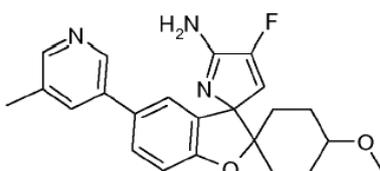
Se puede preparar con ácido 5-cloropiridina-3- borónico mediante el método (xiii)

Ejemplo 31: 5'-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il) -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol]- 5"- amina



10 Se puede preparar con el Intermedio 3 mediante el método (xiii)

Ejemplo 32: 4"-fluoro -4- metoxi -5'- (5-metilpiridin-3-il)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol]- 5"- amina



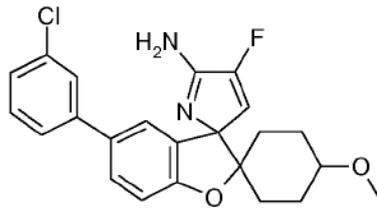
Se puede preparar con ácido 5-metilpiridina-3- borónico mediante el método (xiii)

15 **Ejemplo 33:** 4"-fluoro -4- metoxi -5'- (3-metoxifenil)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol]- 5"- amina



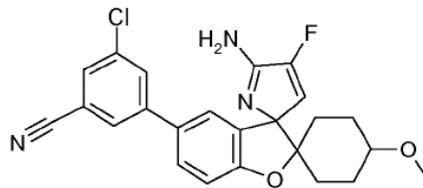
Se puede preparar con ácido 3-metoxifenil borónico mediante el método (xiii)

Ejemplo 34: 5'-(3-clorofenil) -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol]- 5"- amina



Se puede preparar con ácido 3-Clorofenilborónico mediante el método (xiii)

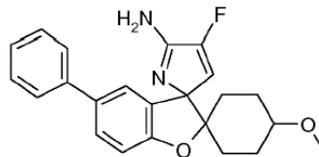
Ejemplo 35: 3-(5"-amino -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5'- il) -5- clorobenzonitrilo



5

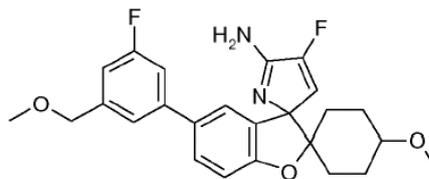
Se puede preparar con ácido 3-cloro -5- cianofenil borónico mediante el método (xiii)

Ejemplo 36: 4"-fluoro -4- metoxi -5'- fenildiespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina



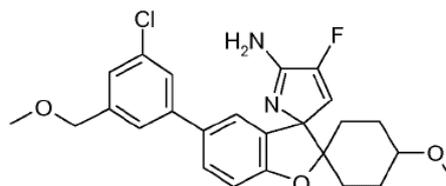
Se puede preparar con ácido fenil borónico mediante el método (xiii)

10 **Ejemplo 37:** 4"-fluoro -5'- [3-fluoro -5- (metoximetil)fenil] -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina



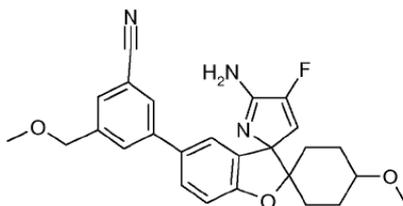
Se puede preparar con el Intermedio 6 mediante el método (xiii)

15 **Ejemplo 38:** 5'-[3-cloro -5- (metoximetil)fenil] -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina



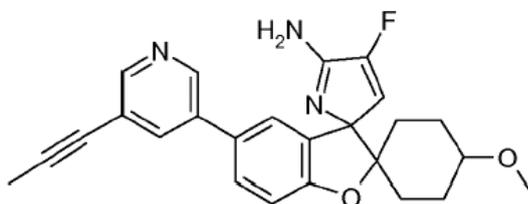
Se puede preparar con el Intermedio 5 mediante el método (xiii)

Ejemplo 39: 3-(5"-amino -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5'- il)- 5-(metoximetil)benzonitrilo



Se puede preparar con el Intermedio 4 mediante el método (xiii)

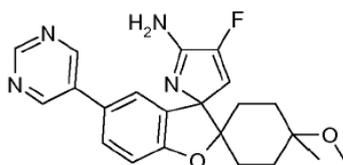
5 **Ejemplo 40:** 4"-fluoro -4- metoxi -5'- [5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina



Se puede preparar con ácido 5-(prop-1-inil)piridin-3-il borónico mediante el método (xiii)

10 El siguiente compuesto se puede preparar utilizando el Intermedio 9 que se puede convertir a 6'-bromo -4"- fluoro -4- metoxi -4- metil-3'-H-diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina utilizando los métodos descritos anteriormente. Se enumeran reactivos y métodos adicionales.

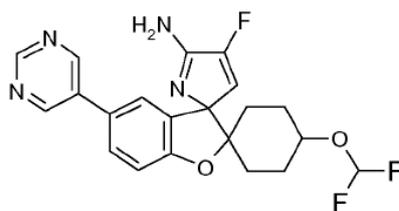
Ejemplo 41: 4"-fluoro -4- metoxi -4- metil -5'- (pirimidin -5- il)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1] benzofuran -3',2"- pirrol]- 5"-amina



15 Se puede preparar con ácido pirimidina -5- borónico mediante el método (xiii)

El siguiente compuesto se puede preparar utilizando el Intermedio 10 que se puede convertir a 5'-bromo -4-(difluorometoxi) - 4"-fluorodiespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina utilizando los métodos descritos anteriormente. Se enumeran reactivos y métodos adicionales.

20 **Ejemplo 42:** 4-(difluorometoxi) -4"- fluoro -5'- (pirimidin -5- il)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol]- 5"-amina



Se puede preparar con ácido pirimidina -5- borónico mediante el método (xiii)

La actividad biológica de los compuestos de los ejemplos 1-10 se presenta en la Tabla I, adelante, y la de los otros compuestos de acuerdo con la presente invención se puede medir utilizando los siguientes métodos.

Ensayo *TR-FRET*

La enzima β -secretasa utilizada en el TR-FRET se prepara como sigue:

- 5 El cADN para la parte soluble de la β -Secretasa humana (AA 1 - AA 460) se clona utilizando el vector de expresión de mamífero ASP2-Fc10-1-IRESGFP- neoK. El gen se fusiona al dominio Fc de IgG1 (etiqueta de afinidad) y se clona establemente en células HEK 293. El sBACE-Fc purificado se almacena en $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ en regulador Tris, pH 9.2 y tiene una pureza de 40%.

- 10 La enzima (forma truncada) se diluye a $6\text{ }\mu\text{g/mL}$ (solución madre 1.3 mg/mL) y el Sustrato TruPoint BACE1 a 200 nM (solución madre $120\text{ }\mu\text{M}$) en regulador de reacción (NaAcetato, chaps, triton x-100, EDTA pH4.5). Los sistemas robóticos Biomek FX y Velocidad 11 se utilizan para toda la manipulación de líquidos y la enzima y las soluciones de sustrato se mantienen en hielo hasta que se pongan en el sistema robótico. La enzima ($9\text{ }\mu\text{L}$) se agrega a la placa luego que se agrega $1\text{ }\mu\text{L}$ del compuesto en dimetilsulfóxido, se mezcla y se preincuba durante 10 minutos. Luego se agrega el sustrato ($10\text{ }\mu\text{L}$), se mezcla y la reacción procede durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detiene con la adición de solución de Detención ($7\text{ }\mu\text{L}$, NaAcetato, pH 9). La fluorescencia del producto se mide en un lector de placa Victor II con una longitud de onda de excitación de 340 nm y una longitud de onda de emisión de 615 nm . El ensayo se realiza en una placa de superficie de no unión, de bajo volumen, de fondo redondo Costar de 384 pozos (Corning #3676). La concentración final de la enzima es $2.7\text{ }\mu\text{g/mL}$; la concentración final del sustrato es 100 nM (K_m de $\sim 250\text{ nM}$). El control de dimetilsulfóxido, en lugar del compuesto de prueba, define el nivel de actividad de 100% y se define 0% de actividad mediante pozos que carecen de la enzima (reemplazado con regulador de reacción). También se utiliza un inhibidor de control en ensayos de respuesta de dosis y tiene un IC_{50} de $\sim 150\text{ nM}$.

Ensayo *TR-FRET Diluido*

- 25 Los compuestos con una alta afinidad se prueban adicionalmente en un ensayo TR-FRET diluido, condiciones como se describió anteriormente para el ensayo TR-FRET, pero con 50 veces menos de enzima y un tiempo de reacción 6.5 h a temperatura ambiente en la oscuridad.

Ensayo de liberación sAPP β

- 30 Se cultivan células SH-SY5Y en DMEM /F-12 con Glutamax, FCS al 10% y aminoácidos no esenciales al 1% y se crioconservan y almacenan a $-140\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una concentración de $7.5\text{-}9.5 \times 10^5$ células por frasco. Descongelar células y semillas a una concentración de aproximadamente 10000 células/pozo en DMEM /F-12 con Glutamax, FCS al 10% y aminoácidos no esenciales al 1% en una placa tratada con cultivo de tejido de 384 pozos, $100\text{ }\mu\text{L}$ de susp. celular/pozo. Las placas celulares luego se incuban durante 7-24 h a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, CO_2 al 5%. El medio celular se retira, seguido por adición de $30\text{ }\mu\text{L}$ del compuesto diluido en DMEM /F-12 con Glutamax, FCS al 10%, aminoácidos no esenciales al 1% y PeSt al 1% a una concentración final de DMSO al 1%. Los compuestos se incuban con las células durante 17 h (durante la noche) a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, CO_2 al 5%. Se utilizan placas Meso Scale Discovery (MSD) para la detección de liberación de sAPP β . Se bloquean placas MSD sAPP β en BSA al 1% en regulador de lavado Tris (40g/L /pozo) durante 1 h en agitación a temperatura ambiente y se lava 1 vez en regulador de lavado Tris (40g/L /pozo). Se transfiere $20\text{ }\mu\text{L}$ de medio a las microplacas MSD sAPP β prebloqueadas y lavadas, y las placas celulares se utilizan adicionalmente en un ensayo ATP para medir la citotoxicidad. Las placas MSD se incuban con agitación a temperatura ambiente durante 2 h y se descargan los medios. Se agrega $10\text{ }\mu\text{L}$ del anticuerpo de detección (1 nM) por pozo seguido por incubación con agitación a temperatura ambiente durante 2 h y luego se descarga. Se agrega $40\text{ }\mu\text{L}$ de Regulador de Lectura y las placas se leen en un SECTOR Imager.

Ensayo *ATP*

- 45 Como se indica en el ensayo de liberación sAPP β , después de transferir $20\text{ }\mu\text{L}$ de medio de las placas celulares para detección sAPP β , las placas se utilizan para analizar citotoxicidad utilizando el equipo de proliferación celular/citotoxicidad ViaLightTM Plus de Cambrex BioScience que mide el ATP celular total. El ensayo se realiza de acuerdo con el protocolo del fabricante. Brevemente, se agrega $10\text{ }\mu\text{L}$ de reactivo de lisis celular por pozo. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 10 min. Dos min después de la adición de $25\text{ }\mu\text{L}$ de reactivo ATP reconstituido ViaLightTM Plus, se mide la luminiscencia en un contador de múltiples etiquetas Wallac Victor² 1420. El umbral Tox es una señal por debajo de 75% del control.

Resultados

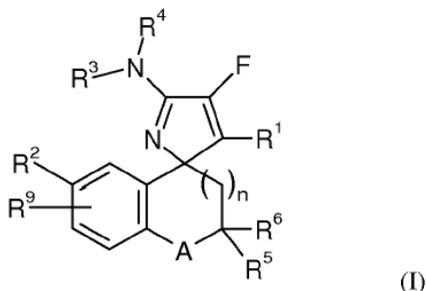
ES 2 566 373 T3

Los valores IC₅₀ normales para los compuestos de la presente invención están en el rango de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100,000 nM. Los datos biológicos se dan adelante en la Tabla I.

Ejemplo No.	IC ₅₀ en ensayo TR-FRET (nM)	IC ₅₀ en ensayo de liberación sAPPβ (nM)		Ejemplo No.	IC ₅₀ en ensayo TR-FRET (nM)	IC ₅₀ en ensayo de liberación sAPPβ (nM)
1	22 ^a	1.1		2	1970	56
3	18	0.031		4	258	1.1
5	71	3.0		6	770	19
7	770	30		8	640	256
9	3790	168		10	37	ND
11	1220	ND				
^a IC ₅₀ del ensayo FRET diluido ND No se hizo						

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



en donde:

5 A es -O-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -OCH₂-, -CH₂O-, o -CF₂-;

n es 0 o 1;

R¹ es H, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆;

R² es alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, o OR⁸, en donde dicho alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquinilo C₂₋₆, o alquilo C₁₋₆ es opcionalmente sustituido con uno a tres R⁷;

10 R³ es H;

R⁴ es H;

15 R⁵ y R⁶ es independientemente hidrógeno, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo o alquilo C₁₋₆, en donde dicho heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heteroarilo o alquilo C₁₋₆ es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano, o OR⁸; dado que R⁵ y R⁶ no son hidrógeno al mismo tiempo;

20 o R⁵ y R⁶ juntos con el carbono al que se unen, forman un anillo B, que es un anillo monocíclico cicloalquilo o heterociclilo de 3-7 miembros, o un anillo cicloalquilo o heterociclilo bicíclico de 7-12 miembros; y en donde el anillo B es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ciano, o OR⁸; y el anillo B se fusiona opcionalmente con un arilo o heteroarilo para formar un sistema bi o policíclico;

25 R⁷ es independientemente alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquilo C₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, Oalquilo C₁₋₆, o alquinilo C₂₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquilo C₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, Oalquilo C₁₋₆, o alquinilo C₂₋₆ es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, y Ohaloalquilo C₁₋₆;

R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo o heteroarilo; en donde dicho alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, y alquilo C₁₋₆; y

R⁹ es H, F, OH, CH₃, Cl o OCH₃;

30 R⁹ es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de H, F, OH, CH₃, Cl y OCH₃;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es -O-, -CH₂-, -OCH₂- o -CH₂O-.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R⁵ y R⁶ juntos con el carbono al que se unen, forman un anillo B, que es un anillo monocíclico cicloalquilo o heterociclilo de 3-7 miembros, o un anillo heterociclilo

o cicloalquilo bicíclico de 9-12 miembros; y en donde el anillo B es opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ o OR⁸; y el anillo B se fusiona opcionalmente con un arilo o heteroarilo para formar un sistema bi o policíclico.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R⁹ es H o F.

5 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A es -O-, -CH₂-, -OCH₂- o -CH₂O-;

n es 0 o 1;

R² es arilo, heteroarilo o alquilo C₂₋₆, en donde dicho arilo, heteroarilo o alquilo C₂₋₆ es opcionalmente sustituido con uno a tres R⁷;

10 R⁵ y R⁶ es independientemente hidrógeno o heterociclilo, en donde dicho heterociclilo es opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆; dado que R⁵ y R⁶ no son hidrógeno al mismo tiempo; o R⁵ y R⁶ juntos con el carbono al que se unen, forman un anillo B, que es un anillo monocíclico cicloalquilo o heterociclilo de 3-7 miembros, o un anillo heterociclilo o cicloalquilo bicíclico de 9-12 miembros; y en donde el anillo B es opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ o OR⁸; y el anillo B se fusiona opcionalmente con un arilo o heteroarilo para formar un sistema bicíclico;

R⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, Oalquilo C₁₋₆ o alquilo C₂₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆ o alquilo C₂₋₆ es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₀₋₆cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆ y Ohaloalquilo C₁₋₆;

20 R⁸ es independientemente alquilo C₁₋₆ o alquilo C₂₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆ es opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; y

R⁹ es H, F, OH, CH₃, Cl o OR⁸.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A es -O-, -CH₂-, -OCH₂- o -CH₂O-;

25 n es 0;

R² es arilo, heteroarilo o alquilo C₂₋₆, en donde dicho arilo, heteroarilo o alquilo C₂₋₆ es opcionalmente sustituido con uno a tres R⁷;

R⁵ y R⁶ juntos con el carbono al que se unen forman un anillo ciclohexilo, que se sustituye con OR⁸;

30 R es alquilo C₁₋₃, halógeno, ciano, Oalquilo C₁₋₃ o alquilo C₂₋₆, en donde alquilo C₁₋₃ es opcionalmente sustituido con Oalquilo C₁₋₃;

R⁸ es alquilo C₁₋₃;

R⁹ es H o F.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A es -O-, -CH₂-, -OCH₂- o -CH₂O-;

35 n es 0;

R² es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde dicho fenilo, piridinilo o pirimidinilo es opcionalmente sustituido con uno o dos R⁷;

R⁵ y R⁶ juntos con el carbono al que se unen forman un anillo ciclohexilo, que se sustituye con metoxi;

R⁷ es cloro, fluoro, ciano, metoxi, metoximetilo o prop-1-in-1-ilo; y

R⁹ es H o F.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A es -O-, -CH₂-;

n es 0;

5 R² es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en donde dicho fenilo, piridinilo o pirimidinilo es opcionalmente sustituido con uno o dos R⁷;

R⁵ y R⁶ juntos con el carbono al que se unen forman un anillo ciclohexilo, que se sustituye con metoxi;

R⁷ es fluoro, ciano, o prop-1-in-1-ilo; y

R⁹ es H o F.

10 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de:

(1r,4r) -4"- fluoro -4- metoxi-6'-(pirimidin -5- il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1,2"-pirrol]-5"amina;

(1s,4s) -4"- Fluoro -4- metoxi-6'-(pirimidin -5- il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1,2"-pirrol]-5"amina;

(1r,4r) -4"- Fluoro -4- metoxi-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol]-5"amina;

15 (1s,4s) -4"- Fluoro -4- metoxi-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol]-5"amina, y

3-[(1s,4s) -5"- Amino -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5'- il] -5-fluorobenzonitrilo;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de cualquier compuesto anterior.

20 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de:

4'-Fluoro-3,3-dimetil-6-(pirimidin -5- il)espiro[croman-4,2'-pirrol] -5'- amina;

4'-Fluoro-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3,3-dimetilespiro[croman-4,2'-pirrol] -5'- amina;

6-(3,5-Difluorofenil)-4'-fluoro-3,3-dimetilespiro[croman-4,2'-pirrol] -5'- amina;

4'-Fluoro-2,2-dimetil-6-(pirimidin -5- il)-2,3-dihidroespiro[indeno -1,2'- pirrol] -5'- amina;

25 4"-Fluoro-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi] -3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina, isómero 1, y

4"-Fluoro-6'-(3-fluoropropoxi) -4- [(2H3)metiloxi] -3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina, isómero 2;

4"-fluoro -4- metoxi-6'-(piridin-3-il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;

30 4"-fluoro-6'-(5-fluoropiridin-3-il) -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;

6'-(5-cloropiridin-3-il) -4"- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;

6'-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il) -4"- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;

4"-fluoro -4- metoxi-6'-(5-metilpiridin-3-il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;

4"-fluoro -4- metoxi-6'-(3-metoxifenil)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;

- 6'-(3-clorofenil) -4"- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;
- 3-(5"-amino -4"- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol]-6'-il) -5- fluorobenzonitrilo;
- 3-(5"-amino -4"- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol]-6'-il) -5- clorobenzonitrilo;
- 4"-fluoro -4- metoxi-6'-fenil-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;
- 5 4"-fluoro-6'-[3-fluoro -5- (metoximetil)fenil] -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol]- 5"-amina;
- 6'-[3-cloro -5- (metoximetil)fenil] -4"- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol]- 5"-amina;
- 3-(5"-amino -4"- fluoro -4- metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol]-6'-il) -5- (metoximetil) benzonitrilo;
- 4"-fluoro -4- metoxi -4- metil-6'-(pirimidin -5- il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;
- 10 4-(difluorometoxi) -4"- fluoro-6'-(pirimidin -5- il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano -1,2'- indeno-1',2"-pirrol] -5"- amina;
- 4"-fluoro -4- metoxi -5'- (pirimidin -5- il)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
- 4"-fluoro -4- metoxi -5'- (piridin-3-il)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
- 4"-fluoro -5'- (5-fluoropiridin-3-il) -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
- 5'-(5-cloropiridin-3-il) -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
- 15 5'-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il) -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
- 4"-fluoro -4- metoxi -5'- (5-metilpiridin-3-il)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
- 4"-fluoro -4- metoxi -5'- (3-metoxifenil)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
- 5'-(3-clorofenil) -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
- 3-(5"-amino -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5'- il) -5- clorobenzonitrilo;
- 20 4"-fluoro -4- metoxi -5'- fenildiespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
- 4"-fluoro -5'- [3-fluoro -5- (metoximetil)fenil] -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol]- 5"- amina;
- 5'-[3-cloro -5- (metoximetil)fenil] -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol]- 5"- amina;
- 25 3-(5"-amino -4"- fluoro -4- metoxidiespiro [ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5'- il) -5- (metoximetil) benzonitrilo;
- 4"-fluoro -4- metoxi -5'- [5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina;
- 4"-fluoro -4- metoxi -4- metil -5'- (pirimidin -5- il)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina; y
- 4-(difluorometoxi) -4"- fluoro -5'- (pirimidin -5- il)diespiro[ciclohexano -1,2'- [1]benzofuran -3',2"- pirrol] -5"- amina,
- 30 como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de cualquier compuesto anterior.

11. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

5 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β , particularmente enfermedad de Alzheimer.

10 14. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β , en donde dicho patología relacionada con A β es síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deterioro cognitivo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mezclado, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córticobasal.

15 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de un patología relacionada con A β en combinación con y por lo menos un agente que mejora la cognición, agente que mejora la memoria, o inhibidor de esterasa colina.