

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 727**

51 Int. Cl.:

C07D 491/107 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) **C07D 491/20** (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 235/02 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2011** **PCT/SE2011/051555**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012** **WO12087237**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011** **E 11850232 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017** **EP 2655378**

54 Título: **Compuestos y su uso como inhibidores de bace**

30 Prioridad:

22.12.2010 US 201061425852 P
31.08.2011 US 201161529620 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.07.2017

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

CSJERNYIK, GABOR;
KARLSTRÖM, SOFIA;
KERS, ANNIKA;
KOLMODIN, KARIN;
NYLÖF, MARTIN;
ÖHBERG, LISELOTTE;
RAKOS, LASZLO;
SANDBERG, LARS;
SEHGELMEBLE, FERNANDO;
SÖDERMAN, PETER;
SWAHN, BRITT-MARIE y
VON BERG, STEFAN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 626 727 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y su uso como inhibidores de bace

La presente invención se refiere a compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos, sus composiciones farmacéuticas y su uso como medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades. En particular, algunas realizaciones de la invención se refieren a compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de estos que son inhibidores de la β -secretasa y por ende inhiben la formación de péptidos de β amiloide ($A\beta$) y se utilizarán en el tratamiento y/o la prevención de patologías relacionadas con $A\beta$, como el mal de Alzheimer, el síndrome de Down y la angiopatía β -amiloide, como, a modo no taxativo, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con el deterioro cognitivo, como, a modo no taxativo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), mal de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con mal de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como mal de Alzheimer o demencia, incluida demencia de origen vascular y degenerativo mixto, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con mal de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

ANTECEDENTES

El plan evento neuropatológico que distingue al mal de Alzheimer (AD) es la acumulación de β -péptido ($A\beta$) de 40-42 residuos en la parénquima cerebral y vasos cerebrales. Un cúmulo importante de datos genéticos, bioquímicos e *in vivo* indican la función fundamental de $A\beta$ en la cascada patológica que finalmente conduce a AD. A menudo los pacientes presentan síntomas tempranos (en general, pérdida de memoria) en su sexta o séptima década de vida. La enfermedad avanza con un aumento de la demencia y una mayor acumulación de $A\beta$. Paralelamente, una forma hiperfosforilada de la proteína tau asociada con microtúbulos se acumula en las neuronas, lo que da a lugar a un gran número de efectos nocivos para la función neuronal. La hipótesis más aceptada con respecto a la relación temporal entre las patologías de $A\beta$ y tau argumenta que la acumulación de $A\beta$ antecede a la acumulación de tau en los seres humanos y los modelos animales de la enfermedad. En este contexto, cabe señalar que la naturaleza molecular exacta de $A\beta$ que media esta función patológica es la actualidad una cuestión que es objeto de un intenso estudio. Muy probablemente, existe un rango continuo de especies tóxicas que van desde oligómeros $A\beta$ de orden inferior a los conjuntos supramoleculares como fibrilos de $A\beta$.

El péptido $A\beta$ es un fragmento integral de la proteína APP de tipo I (proteína precursora $A\beta$ amiloide), una proteína que se expresa de manera ubicua en los tejidos humanos. Dado que el $A\beta$ soluble puede encontrarse en el plasma y el fluido cerebrospinal (CSF), y en el medio de las células cultivadas, APP debe someterse a proteólisis. Hay tres escisiones principales de APP que son relevantes para la patobiología de AD, las llamadas escisiones α , β y γ . La escisión α , que ocurre generalmente en la mita del dominio $A\beta$ en APP es ejecutada por las metaloproteasas ADAM10 o ADAM17 (la última conocida como TACE). La escisión β , que ocurre en el extremo N de $A\beta$, se genera en el sitio Beta de la proteasa aspartilo transmembrana APP que escinde la enzima 1 (BACE1). La escisión γ , que genera los extremos de $A\beta$ C y la posterior liberación del péptido, es efectuada por una proteasa de aspartilo de múltiples subunidades, denominada γ -secretasa. La escisión de ADAM10/17 seguida por la escisión de γ -secretasa da lugar a la liberación del péptido p3 soluble, un fragmento $A\beta$ truncado en el extremo N, que no logra formar depósitos de amiloide en los seres humanos. Esta ruta proteolítica se conoce generalmente como vía no amiloidogénica. Las escisiones consecutivas de BACE1 y γ -secretasa genera el péptido $A\beta$ intacto, por lo que este esquema de procesamiento se ha denominado vía amiloidogénica. Sabiendo esto, es posible prever dos posibles caminos para reducir la producción de $A\beta$: estimular el procesamiento no amiloidogénico o inhibir o modular el proceso amiloidogénico. La presente solicitud se centra en esta última estrategia, la inhibición o modulación del procesamiento amiloidogénico.

Las placas amiloidogénicas y la angiopatía amiloide vascular también caracterizan los cerebros de los pacientes de trisomía 21 (síndrome Down), hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D) y otros trastornos neurodegenerativos. Las marañas neurofibrilares también ocurren en otros trastornos neurodegenerativos, incluidos los trastornos que inducen la demencia (Varghese, J., et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 4625-4630). Los depósitos β -amiloides son predominantemente una acumulación de péptido $A\beta$, que a su vez es un producto de la proteólisis de la proteína precursora de amiloide (APP). Más específicamente, el péptido $A\beta$ resulta de la escisión 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 enzima de escisión APP de sitio Beta (BACE), como parte de la vía β -amiloidogénica.

La actividad de BACE está directamente relacionada con la generación del péptido $A\beta$ de APP (Sinha, et al, Nature, 1999, 402, 537-540), y de manera creciente los estudios indican que la inhibición de BACE inhibe la producción de péptido $A\beta$ (Roberds, S. L., et al, Human Molecular Genetics, 2001, 10, 1317-1324). BACE es una proteína de tipo 1 unida a membrana que se sintetiza como una proenzima parcialmente activa y se expresa con abundancia en el tejido cerebral. Se cree que representa la principal actividad de β -secretasa y se considera que es la etapa de limitación de velocidad en la producción de péptido amiloide β ($A\beta$).

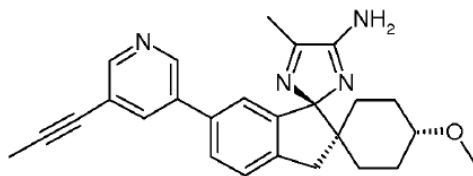
Por lo tanto, los fármacos que reducen o bloquean la actividad de BACE deberían reducir los niveles de $A\beta$ y los niveles de fragmentos de $A\beta$ en el cerebro o en otro lugar en el que se depositen $A\beta$ o sus fragmentos, y de esta

forma reduzcan la formación de placas amiloides y el avance de AD u otras enfermedades que implican la acumulación de A β o sus fragmentos. Por ende, BACE es un candidato importante para el desarrollo de fármacos como tratamiento y/o profilaxis de las patologías relacionadas con A β , como síndrome de Down, angiopatía β -amiloide como, a modo no taxativo, angiopatía amiloide cerebral o hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con el deterioro cognitivo como, a modo no taxativo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), mal de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con mal de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como mal de Alzheimer o demencia, incluida demencia de origen vascular y degenerativo mixto, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con mal de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal. Por lo tanto, sería útil inhibir la acumulación de A β y sus porciones mediante la inhibición de BACE a través de inhibidores como los compuestos que se proporcionan en la presente.

El potencial terapéutico de inhibir la acumulación de A β ha impulsado a varios grupos a aislar y caracterizar las enzimas secretasas e identificar sus posibles inhibidores, tal como se discute en WO2010/105179 A2 y WO2008/076043 A1.

RESUMEN DE LA INVENCION

Según un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto que es (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina:



o una sal farmacéuticamente aceptable de esto.

Este aspecto también puede proporcionar una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede proporcionar para uso como un medicamento.

El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede proporcionar para uso en un método de tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β , en la que dicha patología relacionada con A β es síndrome de Down, angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración basal cortical. Dicho uso puede estar en combinación con al menos un agente de mejora cognitiva, un agente de mejora de la memoria o inhibidor de la colina esterasa.

La presente invención se refiere al uso del compuesto actualmente reivindicado, así como a una sal del mismo. Las sales para uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción del compuesto actualmente reivindicado.

Las definiciones establecidas en la presente solicitud tienen la finalidad de aclarar los términos utilizados en el correr de la presente solicitud. El término "en la presente" significa la totalidad de la solicitud.

Como se utiliza en la presente, la expresión "grupo protector" significa sustituyentes provisionales que protegen un grupo potencialmente reactivo de las transformaciones químicas indeseadas. Los ejemplos de estos grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, éteres de sililo de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas respectivamente. Se ha examinado el ámbito de la química de grupo protector (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed.; Wiley: New York, 1999).

Como se utiliza en la presente, "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en la presente para referirse a dichos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, según el juicio médico competente, adecuados para uso en contacto con los tejidos humanos y animales sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, teniendo en cuenta una relación razonable de riesgos y beneficios.

Como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto madre se modifica mediante la preparación de sales ácidas o básicas de este. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no taxativo, sales minerales u orgánicas de residuos básicos como aminas; sales orgánicas o alcalinas como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales

farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto madre formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, estas sales no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto madre que contiene una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En general, estas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos estequiométricos de la base o el ácido adecuados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos; en general, se utilizan medios no acuosos como el éter dietílico, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

10 El aspecto anterior incluye además todas las formas tautoméricas del compuesto actualmente reivindicado. Como se utiliza en la presente, "tautómero" significa otros isómeros estructurales que existen en equilibrio resultantes de la migración de un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, la tautomería ceto-enol en la que el compuesto resultante tiene las propiedades una cetona y un alcohol insaturado. Otros ejemplos de tautomería 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 representaciones de compuesto en la totalidad de la descripción, solo se selecciona o menciona uno de los posibles tautómeros del compuesto.

15 Como se utiliza en la presente "compuesto estable" y "estructura estable" tienen la finalidad de indicar un compuesto que es lo suficientemente sólido para sobrevivir al aislamiento en una medida útil de pureza a partir de la mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de la invención también incluyen hidratos y solvatos.

20 La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente de la invención. Un compuesto "isotópicamente" o "radio marcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos se reemplazan o sustituyen con un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente a la masa o el número atómico que se encuentra generalmente en la naturaleza (es decir, que ocurren naturalmente). Los isótopos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, ^2H (también designado D, por deuterio), ^3H (también designado T, por 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 radioisótopo que se incorpora en estos compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica del compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el marcado de receptor *in vitro* y ensayos de inoculación, en general los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I o ^{35}S serán los más útiles. Para aplicaciones de radio imagen, en general ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán los más útiles.

30 Se entiende que un "un compuesto radio marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radioisótopo. En algunos ejemplos el radioisótopo se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

El compuesto de la presente invención puede administrarse por vía oral, parenteral, bucal, vaginal, rectal, inhalación, insuflación, sublingual, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y mediante inyección en las articulaciones.

35 La dosificación dependerá de la vía de administración, la severidad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente y otros factores que generalmente considera el médico tratante al determinar el régimen individual y el nivel de dosificación como el más adecuado para un paciente particular.

40 La cantidad de compuesto que se administrará variará para el paciente que reciba el tratamiento y variará de 100 ng/kg en peso corporal a 100 mg/kg en peso corporal por día. Por ejemplo, las dosificaciones pueden determinarse fácilmente por los entendidos en la técnica a partir de esta divulgación y los conocimientos disponibles en la técnica. De esta forma, el entendido puede determinar fácilmente la cantidad de compuestos y aditivos y/o vehículos opcionales en las composiciones que se administrarán.

45 La invención se refiere también a los siguientes aspectos. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento. El compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β , en la que dicha patología relacionada con A β es el síndrome de Down, una angiopatía (3-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 la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia senil, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración basal cortical. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de patología relacionada con A β , en el que dicha patología relacionada con A β es enfermedad de Alzheimer. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso, en el que dicho uso está en combinación con al menos un agente de mejora cognitiva, un agente de mejora de la memoria o un inhibidor de la colina esterasa.

- El tratamiento de una patología relacionada con A β seleccionada de 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 mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, lesión traumática cerebral y degeneración basal cortical se puede aplicar como una monoterapia o puede implicar, además del compuesto de la invención, un tratamiento conjunto con una terapia convencional de valor en el tratamiento de una o más enfermedades mencionadas en la presente.
- Esta terapia convencional puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes: inhibidores de la acetil colinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes de mejora de la memoria y/o cognitivos o agentes antipsicóticos atípicos. Los agentes de mejora cognitiva, agentes de mejora de la memoria e inhibidores de la acetil colina esterasa incluyen, a modo no taxativo, donepezilo (ARICEPT), galantamina (REMINYL o RAZADYNE), rivastigmina (EXELON), tacrina (COGNEX) y memantina (NAMENDA, AXURA o EBIXA). Los agentes antipsicóticos atípicos incluyen, a modo no taxativo, olanzapina (que se comercializa como ZYPREXA), aripiprazol (que se comercializa como ABILIFY), risperidona (que se comercializa como RISPERDAL), quetiapina (que se comercializa como SEROQUEL), clozapina (que se comercializa como CLOZARIL), ziprasidona (que se comercializa como GEODON) y olanzapina/fluoxetina (que se comercializa como SYMBYAX).
- Este tratamiento conjunto puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de componentes del tratamiento. Estos productos de combinación emplean los compuestos de la invención.
- La terapia convencional adicional puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes:
- (i) antidepresivos como agomelatina, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepin duloxetina, elzasonán, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, ramelteón, reboxetina, robalzotán, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromaina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.
 - (ii) antipsicóticos atípicos que incluyen, por ejemplo quetiapina y sus isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos.
 - (iii) antipsicóticos que incluyen, por ejemplo amisulprida, aripiprazol, asenapina, bencisoxidilo, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.
 - (iv) ansiolíticos que incluyen, por ejemplo alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbituratos como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepoxida, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.
 - (v) anticonvulsivos que incluyen, por ejemplo carbamazepina, clonazepam, etosuximida, felbamato, fosfenitoina, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina, pregabalina, rufinamida, topiramato, valproato, vigabatrina, zonisamida y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.
 - (vi) las terapias para el Alzheimer que incluyen, por ejemplo donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina, y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.
 - (vii) las terapias para el Parkinson que incluyen, por ejemplo deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB como selegina y rasagilina, inhibidores de comP como Tasmara, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de la dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de la sintasa del óxido nítrico neuronal y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.
 - (viii) terapias para la migraña que incluyen, por ejemplo almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, dihidroergotamina, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pizotifén, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán, zomitriptán, y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.
 - (ix) terapias para el ACV que incluyen, por ejemplo terapia trombolítica con, por ejemplo, activasa y desmoteplasa, abciximab, citicolina, clopidogrel, eptifibatida, minociclina y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.

(x) terapias para la incontinencia urinaria que incluyen, por ejemplo darafenacina, falvoato, oxibutinina, propiverina, robalzotán, solifenacina, tolterodina y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.

(xi) terapias para el dolor neuropático que incluyen, por ejemplo lidocaína, capsaicina y anticonvulsivos como gabapentina, pregabalina, y antidepresivos como duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, klomipramina, y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.

(xii) terapias para el dolor nociceptivo como paracetamol, NSAIDS y coxibs, como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, valdecoxib, parecoxib, diclofenac, loxoprofén, naproxén, ketoprofén, ibuprofeno, nabumetón, meloxicam, piroxicam y opioides como morfina, oxicodona, buprenorfina, tramadol y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.

(xiii) terapias para el insomnio que incluyen, por ejemplo agomelatina, alobarbital, alonimid, amobarbital, benzocetamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, metaqualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, ramelteón, roletamida, triclofós, secobarbital, zaleplón, zolpidem y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.

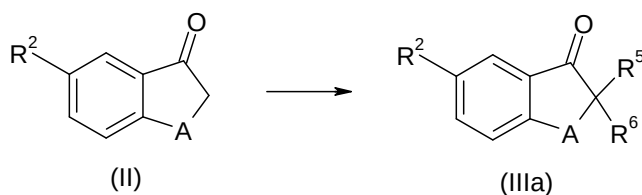
(xiv) estabilizadores del ánimo que incluyen, por ejemplo carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamilo, y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.

Estos productos de combinación emplean el compuesto de esta invención con el intervalo de dosificación descrito en la presente y los otros compuestos farmacéuticamente activos dentro de los intervalos de dosificación aprobados y/o la dosificación descritos en la referencia de publicación.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

El compuesto de la presente invención puede prepararse como base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este mediante los procesos descritos a continuación. En el correr de la siguiente descripción de estos procesos se entiende que, cuando corresponda, se agregarán grupos protectores adecuados y posteriormente se eliminarán de los diversos reactivos e intermediarios de manera que se comprenderá fácilmente por un entendido en la técnica de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para utilizar estos protectores, al igual que los ejemplos de protectores adecuados se describen, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, de T.W. Greene, P.G.M Wutz, 3ª edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 1999. Se entiende que alternativamente se pueden utilizar microondas (MW) para calentar las mezclas de reacción. Divulgado en la presente es un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde, a menos que se indique lo contrario, R^1 - R^9 , n y A son como se defina para la fórmula (I) anterior, o son grupos que pueden convertirse en R^1 - R^9 , o A en transformaciones posteriores. Un compuesto de fórmula (XI) puede ser equivalente a un compuesto de fórmula (I). LG representa un grupo lábil como halógeno (como cloro, bromo o yodo) o un alquil, arilo o haloalquil-sulfonato (como triflato) y PG representa grupo protector. Dicho proceso comprende:

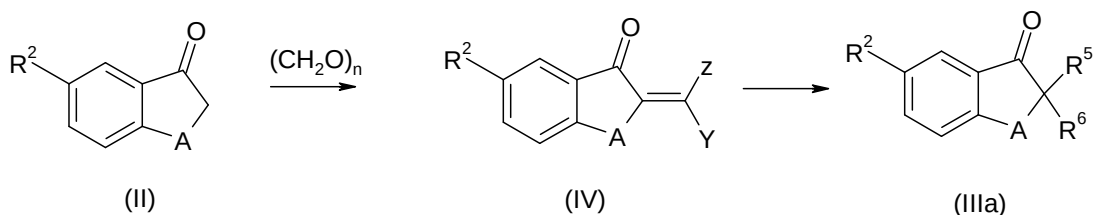
Método (i): Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (IIIa):



Esquema 1

Una cetona de fórmula (II), se trata con una base adecuada como hidruro de sodio, KOtBu, o LDA en presencia de haluro, triflato o mesilato de alquilo (bis-sustituido) para proporcionar un compuesto de fórmula (IIIa) (*Esquema 1*). Dicha reacción puede realizarse en un intervalo de temperatura comprendido entre -78 °C y +50 °C, en un disolvente adecuado, como tetrahidrofurano o dimetilformamida. Las alquilaciones podrían realizarse de manera secuencial aislando los intermediarios y purificarse en un solo recipiente. Si las reacciones dan lugar a un producto sustituido con olefina, ciano, sulfona o similar, opcionalmente se podría seguir haciendo reaccionar con ciclización de Dieckman, RCM, sustitución nucleófila o cicloadición para proporcionar intermediarios espirocíclicos altamente sustituidos.

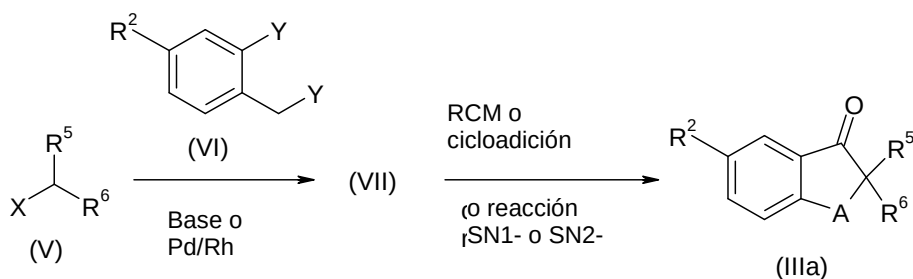
Método (ii): Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (IIIa):



Esquema 2

Una cetona de fórmula (II), se hace reaccionar con un aldehído o cetona como formaldehído en un intervalo de temperatura comprendido entre la temperatura ambiente y $+100^\circ\text{C}$ en presencia de cualquier ácido prótico como un ácido borónico (como $\text{PhB}(\text{OH})_2$), o en presencia de trifluoroacetato de N-Metilanilinio, en un disolvente adecuado como benceno o tolueno (Esquema 2). El intermediario (IV), donde Z e Y se definen como, por ejemplo, hidrógeno o alquilo, pueden hacerse reaccionar con diversos dienos que utilizan la reacción Diels-Alder en un intervalo de temperatura comprendido entre la temperatura ambiente y $+220^\circ\text{C}$ opcionalmente en un tubo sellado. La reacción se puede realizar pura o en un disolvente adecuado como benceno, tolueno o THF. Un ácido de Lewis o cualquier otro agente que puede asistir en la reacción puede agregarse para producir enantiómeros o diastereoisómeros. El anillo espirocíclico resultante puede contener opcionalmente uno o más sustituyentes que seguir convirtiéndose mediante transformaciones de grupo funcional.

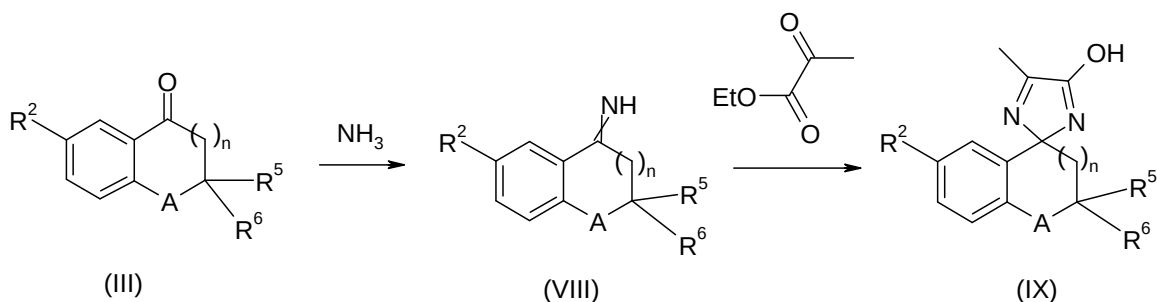
Método (iii): Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (IIIa):

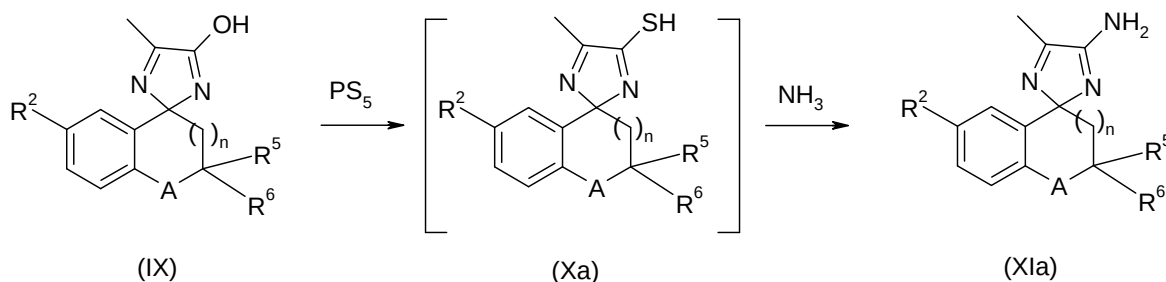


Esquema 3

Un derivado alquilo o cicloalquilo o heterocicloalquilo (V) que contienen grupos que retiran electrones X como ciano, ácido carboxílico o ésteres alquílicos pueden alquilarse con orto-halo bencil bromuros o cloruros opcionalmente sustituidos (VI) ($\text{Y} = \text{halógeno como bromo o cloro}$) (Esquema 3). Dicha reacción está asistida con una base como LDA, NaH o LiHMDS en un disolvente como benceno, THF o tolueno a un intervalo de temperatura comprendido entre -78°C y 80°C . Un intermediario alquilado (VII) puede aislarse y someterse a una base como BuLi o LDA en disolventes como THF para efectuar ciclizaciones en el anillo. De manera alternativa, se puede utilizar química de metal de transición como Pd, Cu o Rh que contienen agentes quelantes como derivados de fosfinas o aminas en disolventes como DMF, THF o tolueno en presencia de una base como trietilamina o carbonato de sodio a un intervalo de temperatura comprendido entre la temperatura ambiente y $+100^\circ\text{C}$. En caso en que el producto (VII) de la reacción contenga un sustituyente como olefina, sulfona, ciano, y similares, estos pueden manipularse adicionalmente (Esquema 3) mediante RCM, cicloadición, sustitución nucleófila o cualquier otra reacción conocida para proporcionar compuestos espirocíclicos altamente sustituidos (IIIa).

Método (iv): Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (XIa):

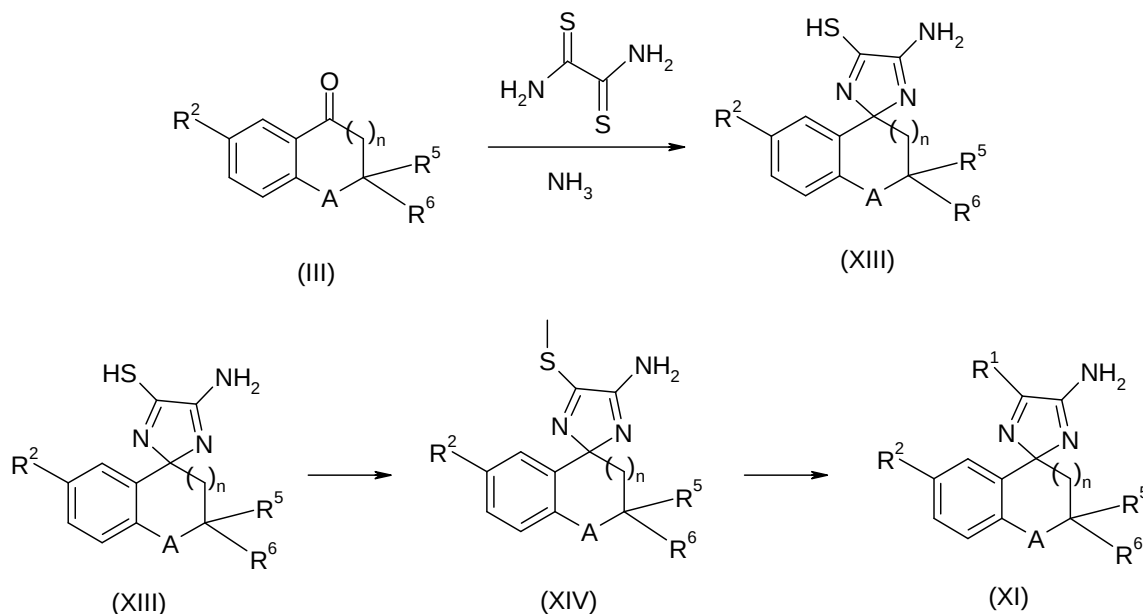


*Esquema 4*

A cetona de fórmula (III), se hace reaccionar con amoníaco para formar intermediario (VIII) (*Esquema 4*). El compuesto de fórmula (VIII) opcionalmente no está aislado y puede llevarse a la siguiente etapa de manera inmediata en un sistema de un recipiente. El compuesto (VIII) puede hacerse reaccionar con 2-oxopropanoato de etilo para formar un imidazol compuesto de fórmula (IX). Dicha reacción puede realizarse en un intervalo de temperatura comprendido entre la temperatura ambiente y +160 °C, en un disolvente adecuado, como metanol, etanol o alcohol isopropílico.

El compuesto amino imidazol (Xla) puede obtenerse mediante la formación del intermediario (Xa), mediante la reacción del alcohol de fórmula (IX), con un reactivo de sulfuración como pentasulfuro fosforoso en presencia de una base como piridina (*Esquema 4*). La transformación en un compuesto de fórmula (Xla) puede realizarse mediante la reacción del intermediario de fórmula (Xa) con amoníaco, opcionalmente en presencia de un agente de oxidación, como hidróperóxido de *tert*-butilo.

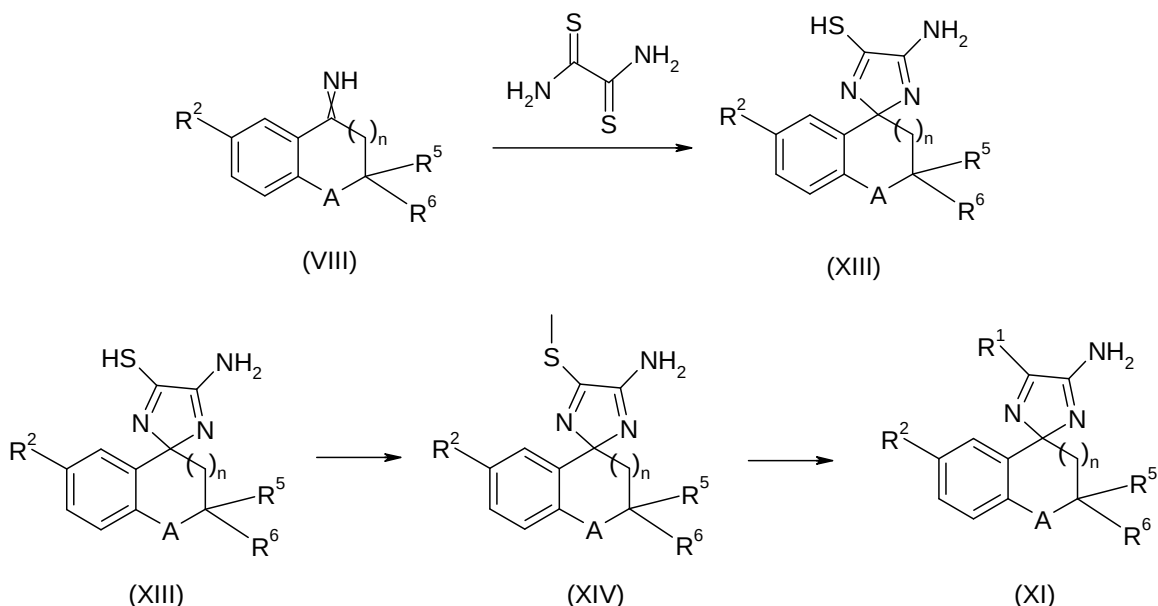
Método (v): Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (XI):

*Esquema 5*

Una cetona de fórmula (III), se hace reaccionar con etanobis(tioamida) en presencia de amoníaco para formar un compuesto de fórmula (XIII) (*Esquema 5*). Dicha reacción puede realizarse en un intervalo de temperatura comprendido entre la temperatura ambiente y +180 °C, en un disolvente adecuado, como metanol, etanol o alcohol isopropílico.

Un agente alquilante, como yoduro de metilo y un tioimidazol de fórmula (XIII) se hacen reaccionar para formar un compuesto de fórmula (XIV) (*Esquema 5*). Dicho compuesto (XIV) puede transformarse adicionalmente en un compuesto de fórmula (XI), donde R¹ es un grupo alquilo como metilo o etilo, mediante la reacción con un reactivo organometálico, como bromuro de metilmagnesio o bromuro de etilmagnesio, en presencia de un catalizador adecuado, como cloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel(II). De manera alternativa, el compuesto de fórmula (XI) (R¹ es un alquilo como metilo o etilo) también puede mantenerse mediante la reacción del compuesto de fórmula (XIV) con una mezcla de yoduro de zinc y un reactivo de Grignard como bromuro de metilmagnesio, o bromuro de etilmagnesio, en presencia de un catalizador adecuado como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) en un disolvente adecuado como THF, 2-metil-tetrahidrofurano o tolueno.

Método (vi) Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (XI):

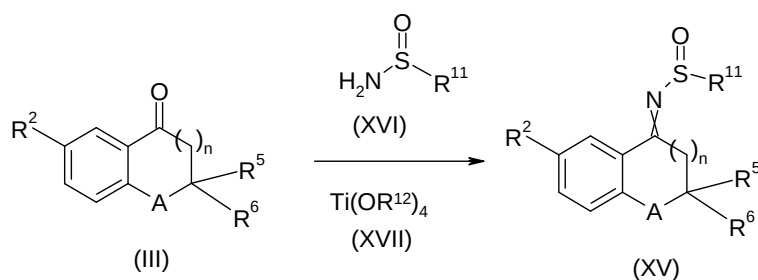


Esquema 6

- 5 Una imina de fórmula (VIII), se hace reaccionar con etanobis(tioamida) para formar un compuesto de fórmula (XIII) (Esquema 6). Dicha reacción puede realizarse en un intervalo de temperatura comprendido entre +120 °C y +180 °C, en un disolvente adecuado, como metanol, etanol o alcohol isopropílico.

- 10 Un agente alquilante, como yoduro de metilo y un tioimidazol de fórmula (XIII) se hace reaccionar para formar un compuesto de fórmula (XIV) (Esquema 6). Dicho compuesto (XIV) puede transformarse adicionalmente en un compuesto de fórmula (XI), donde R¹ es un grupo alquilo como metilo o etilo, haciéndolo reaccionar con un reactivo organometálico, como bromuro de metilmagnesio o bromuro de etilmagnesio, en presencia de un catalizador adecuado, como cloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel(II). De manera alternativa, el compuesto de fórmula (XI) (R¹ es un alquilo como metilo o etilo) también puede mantenerse mediante la reacción del compuesto de fórmula (XIV) con una mezcla de yoduro de zinc y un reactivo de Grignard como bromuro de metilmagnesio, o bromuro de etilmagnesio, en presencia de un catalizador adecuado como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) en un disolvente adecuado como THF, 2-metil-tetrahidrofurano o tolueno.
- 15

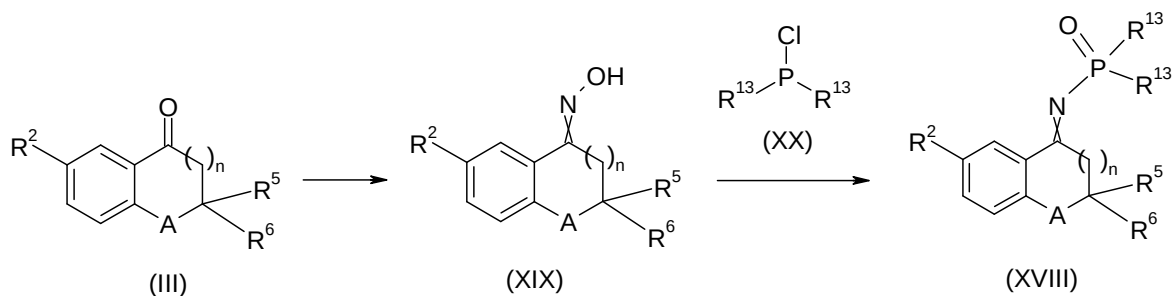
Método (vii) Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (XV):



Esquema 7

- 20 Un compuesto de fórmula (XV) puede obtenerse mediante la reacción un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (XVI) (Esquema 7), donde R¹¹ es alquilo (como, por ejemplo, *tert*-butilo). La reacción se realiza en presencia de un ácido de Lewis adecuado, como un compuesto de fórmula (XVII), donde R¹² es alquilo (como etilo o isopropilo). La reacción se realiza en un disolvente adecuado (como diclorometano, 2-metil-tetrahidrofurano o tetrahidrofurano) a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, opcionalmente con destilación azeotrópica para eliminar un alcohol formado en la reacción.
- 25

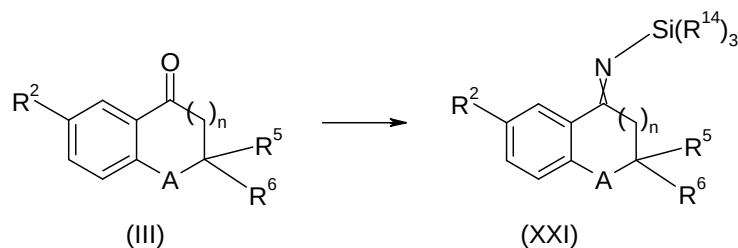
Método (viii) Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (XVIII):



Esquema 8

5 Un compuesto de fórmula (XIX) puede obtenerse mediante la reacción un compuesto de fórmula (III) con cloruro de hidroxilamina y una base como acetato de potasio en un disolvente adecuado como una mezcla de agua y un alcohol adecuado como etanol a temperatura de reflujo (*Esquema 8*). Dicho compuesto (XIX) puede transformarse adicionalmente en un compuesto de fórmula (XVIII) haciéndolo reaccionar con un compuesto de fórmula (XX), donde R^{13} es alquilo o arilo. La reacción se realiza en un disolvente adecuado como diclorometano en presencia de trietilamina a una temperatura comprendida entre -78°C y temperatura ambiente.

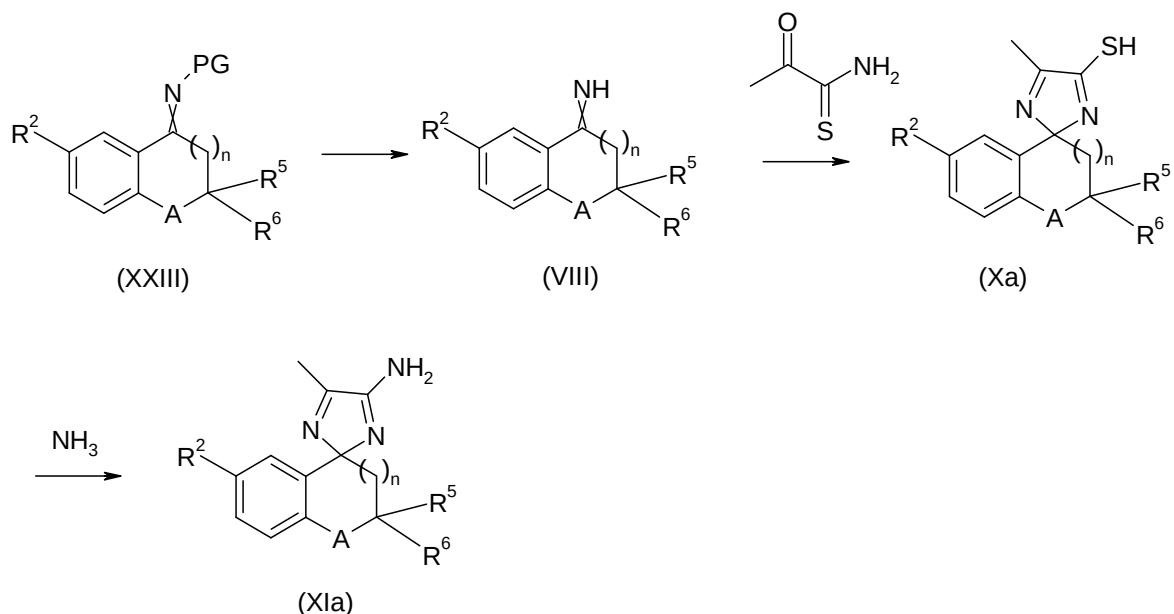
Método (ix) Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (XXI):



Esquema 9

10 Un compuesto de fórmula (XXI) donde R^{14} es un alquilo como metilo puede obtenerse mediante la reacción un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de silicona como LiHMDS en un disolvente adecuado como diclorometano, 2-metil-tetrahidrofurano o tetrahidrofurano (*Esquema 9*).

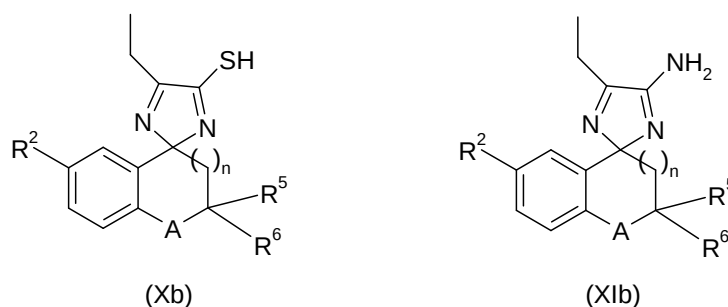
15 *Método (x) Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (XIa):*



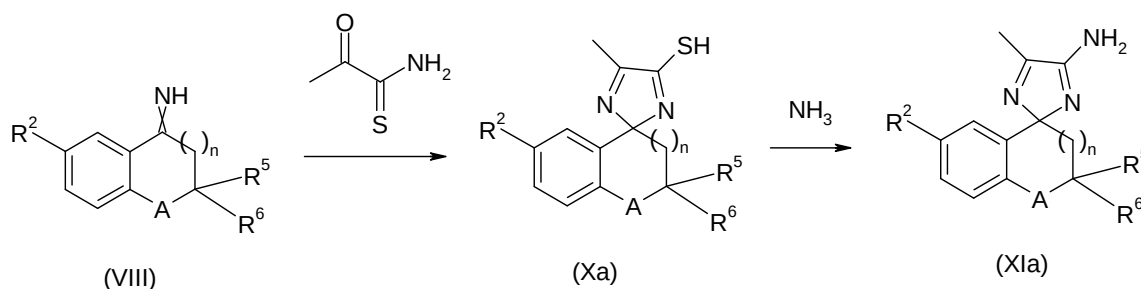
Esquema 10

Un compuesto de fórmula (VIII) puede obtenerse mediante la reacción un compuesto (XXIII) (donde PG es un grupo protector como, por ejemplo, S(O)R^{11} (Método (vii), fórmula XV), SiR^{14} (como SiMe_3) (Método (ix), fórmula XXI),

P(O)(R¹³)₂ (Método (viii), fórmula XVIII), S(O)₂alquilo, C(O)Oalquilo, OH o Oalquilo utilizando un método adecuado de eliminar el grupo protector PG para formar imina (VIII) (*Esquema 10*). Un método adecuado puede, sin limitación, tratar dicho compuesto XXIII con un ácido como ácido clorhídrico en condiciones de sequedad en un disolvente adecuado (como dioxano o tetrahidrofurano), o tratamiento con un disolvente prótico como metanol (cuando PG = SiMe₃). El compuesto (VIII) puede aislarse o hacerse reaccionar adicionalmente sin aislación. Un compuesto de fórmula (VIII) puede hacerse reaccionar con 2-oxopropano tioamida (descrita en Asinger et al. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1971**, vol 744, p. 51-64) opcionalmente en presencia de ortoformato de trietilo, en un disolvente como metanol a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, opcionalmente en condiciones Dean-Stark, para proporcionar un compuesto de fórmula (Xa). La transformación en un compuesto de fórmula (XIa) puede realizarse mediante la reacción el intermediario de fórmula (Xa) con amoníaco, opcionalmente en presencia de un agente de oxidación, como hidroperóxido de *terc*-butilo. Si 2-oxopropano tioamida se intercambia por 2-oxobutanotioamida en el proceso que se describe en el *Esquema 10*, los compuestos de fórmula (Xb) y (XIb) se obtendrán en cambio de (Xa) y (XIa).



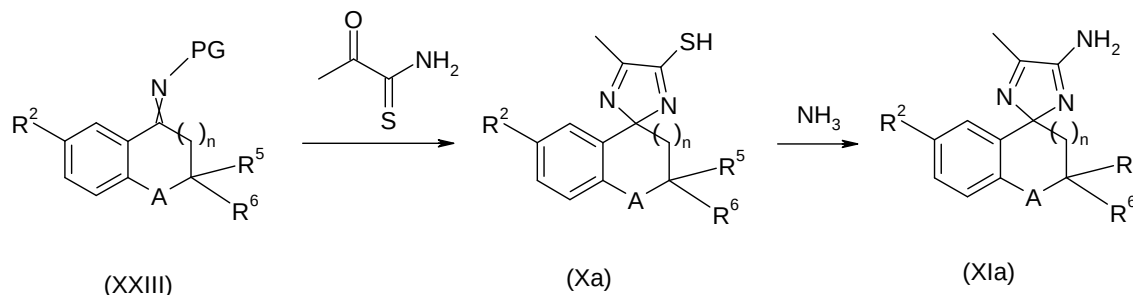
Método (xi) Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (XIa):



Esquema 11

Un compuesto de fórmula (Xa) puede obtenerse de un compuesto de fórmula (VIII) (*Esquema 11*). Una imina de fórmula (VIII) se hace reaccionar con 2-oxopropano tioamida (que se describe en Asinger et al. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1971**, vol 744, p. 51-64) en un disolvente como metanol a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo para proporcionar un compuesto de fórmula (Xa). El compuesto (VIII) puede obtenerse de una cetona de fórmula (III) (*Esquema 4*) o prepararse mediante métodos conocidos para el entendido en la técnica. El compuesto de fórmula (Xa) se trata posteriormente con amoníaco, para proporcionar el compuesto de fórmula (XIa). Si la 2-oxopropano tioamida se intercambia por 2-oxobutanotioamida en el proceso que se describe en el *Esquema 11*, los compuestos de fórmula (Xb) y (XIb) se obtendrán en cambio de (Xa) y (XIa) (véase anteriormente).

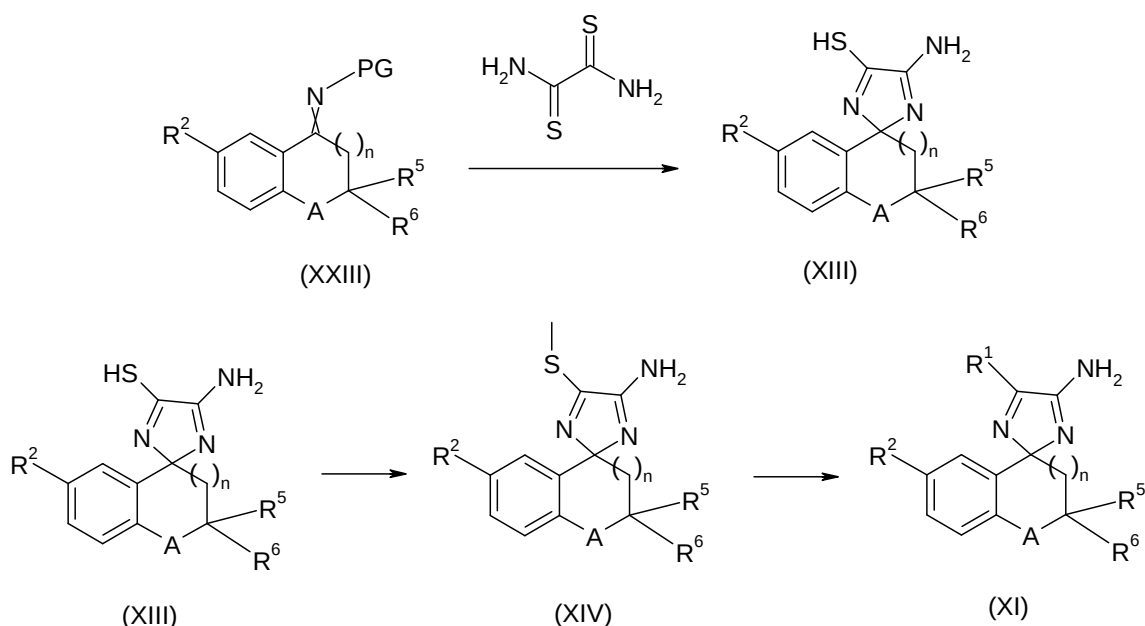
Método (xii) Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (XIa):



Esquema 12

Un compuesto de fórmula (XXIII) (donde PG es un grupo protector como, por ejemplo, S(O)R¹¹ (Método (vii), fórmula XV), SiR¹⁴ (como SiMe₃, Método (ix), fórmula XXI), P(O)(R¹³)₂ (Método (viii), fórmula XVIII), S(O)₂alquilo, C(O)Oalquilo, OH o Oalquilo, se hace reaccionar con 2-oxopropano tioamida (que se describe en Asinger et al. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1971**, vol 744, p. 51-64) en un disolvente como acetonitrilo a un intervalo de temperatura comprendido entre +100 °C y +160 °C para proporcionar un compuesto de fórmula (Xa) (Esquema 12). El compuesto de fórmula (Xa) se trata posteriormente con amoníaco, en un disolvente adecuado como metanol, THF, o 2-metil-tetrahidrofurano opcionalmente en presencia de un agente de oxidación, como hidroperóxido de *tert*-butilo, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 150 °C, opcionalmente en un sistema cerrado, para proporcionar el compuesto de fórmula (XIa). Si 2-oxopropano tioamida se intercambia por 2-oxobutanotioamida en el proceso que se describe en Esquema 12, los compuestos de fórmula (Xb) y (XIb) (véase anteriormente) se obtendrán en cambio de (Xa) y (XIa).

Método (xiii) Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (XI):

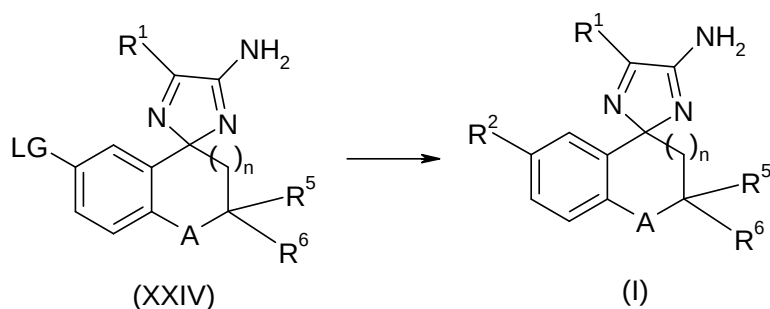


Esquema 13

Un compuesto de fórmula (XXIII), donde PG es un grupo protector como, por ejemplo, S(O)R¹¹ (Método (vii), fórmula XV), SiR¹⁴ (como SiMe₃) (Método (ix), fórmula XXI), P(O)(R¹³)₂ (Método (viii), fórmula XVIII), S(O)₂alquilo, C(O)Oalquilo, OH o Oalquilo, se hace reaccionar con etanobis(tioamida) para formar un compuesto de fórmula (XIII) (Esquema 13). Dicha reacción puede realizarse en un intervalo de temperatura comprendido entre la temperatura de reflujo y +180 °C, en un disolvente adecuado, como metanol, etanol o alcohol isopropílico, opcionalmente en presencia de amoníaco.

Un agente alquilante, como yoduro de metilo y un tioimidazol de fórmula (XIII) se hacen reaccionar para formar un compuesto de fórmula (XIV) (Esquema 13). Dicho compuesto (XIV) puede transformarse adicionalmente en un compuesto de fórmula (XI), donde R¹ es un grupo alquilo como metilo o etilo, haciéndolo reaccionar con un reactivo organometálico, como bromuro de metilmagnesio o bromuro de etilmagnesio, en presencia de un catalizador adecuado, como cloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel(II). De manera alternativa, el compuesto de fórmula (XI) (R¹ es un alquilo como metilo o etilo) también puede mantenerse mediante la reacción del compuesto de fórmula (XIV) con una mezcla de yoduro de zinc y un reactivo de Grignard como bromuro de metilmagnesio, o bromuro de etilmagnesio, en presencia de un catalizador adecuado como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) en un disolvente adecuado como THF, 2-metil-tetrahidrofurano o tolueno.

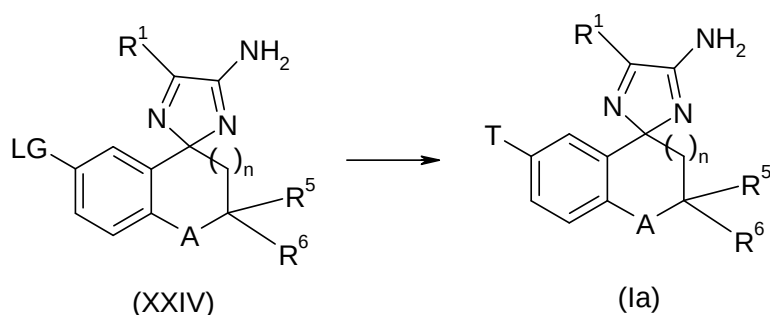
Método (xiv) Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (I):



Esquema 14

Un compuesto de fórmula (I) donde R^2 es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, puede obtenerse (Esquema 14) comenzando en, por ejemplo, un compuesto de fórmula (XXIV), y haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmula (XXIV) con un ácido borónico o un éster borónico o un estano de fórmula $T-R^2$, donde T es, por ejemplo, $B(OH)_2$, $B(Oalquilo)_2$, o SnR_3 , y R^2 es un arilo o a heteroarilo opcionalmente sustituido, en presencia de un catalizador de metal de transición como un catalizador de paladio, como cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0), dicloruro de difenilfosfinaferroceno paladio, acetato de paladio(II) o bis(dibencilideneacetona) paladio (0), o tetracloropaladato de sodio (II). Opcionalmente, se utiliza un ligando adecuado como trifenilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina o 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo, sulfonato de 3-(di-*terc*-butilfosfonio)propano, o trifenilfosfinatrimetasulfonato de zinc y sodio. Una base adecuada, como fluoruro de cesio, una alquil amina, como trietil amina o un metal alcalino o carbonato o hidróxido de metal alcalino térreo como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio o hidróxido de sodio, pueden utilizarse en la reacción. Dicha reacción puede realizarse en un disolvente adecuado, como tolueno, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, agua, etanol, *N,N*-dimetilacetamida, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, o mezclas de estos.

De manera alternativa, un compuesto de fórmula (I) donde R^2 es un arilo heteroarilo opcionalmente sustituido pueden prepararse a partir de un compuesto (XXIV) mediante transformación en un compuesto (Ia) donde T es como se describe anteriormente ($B(OH)_2$ o $B(Oalquil)_2$) (Esquema 14a). El compuesto (Ia) se hace reaccionar entonces con un compuesto R^2-LG donde R^2 es un arilo heteroarilo opcionalmente sustituido y LG es un grupo lábil como un halógeno para proporcionar el compuesto (I).



Esquema 14a

Método (xv) Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (I):

Un compuesto de fórmula (I), donde R^2 es ciano, puede obtenerse (Esquema 14) comenzando en, por ejemplo, un compuesto de fórmula (XXIV), donde LG es un grupo lábil como un halógeno, (como yoduro, bromuro o cloro), y haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmula (XXIV) con un reactivo ciano metálico como cianuro de cobre (I).

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

Un compuesto de fórmula (I), donde R^2 es un grupo alquilo como metilo puede generarse a partir de un compuesto de fórmula (XXIV) (Esquema 14), donde LG representa un grupo lábil, como un halógeno, (como yoduro, bromuro o cloro), mediante reacción con un reactivo organometálico generado de yoduro de zinc y bromuro de metilmagnesio bajo influencia de un catalizador de metal de transición como, por ejemplo, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II).

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

Un compuesto de fórmula (I), donde R^2 es un alquino puede generarse a partir de un compuesto de fórmula (XXIV) (Esquema 14), donde LG representa un grupo lábil, como un halógeno, (como yoduro o bromuro), mediante reacción con un alquino como una alquileta o una cicloalquileta bajo influencia de un catalizador de metal de transición como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en presencia de una base como trietilamina y yoduro de cobre (I). El alquino está opcionalmente sililado. Dicha reacción puede realizarse en un intervalo de

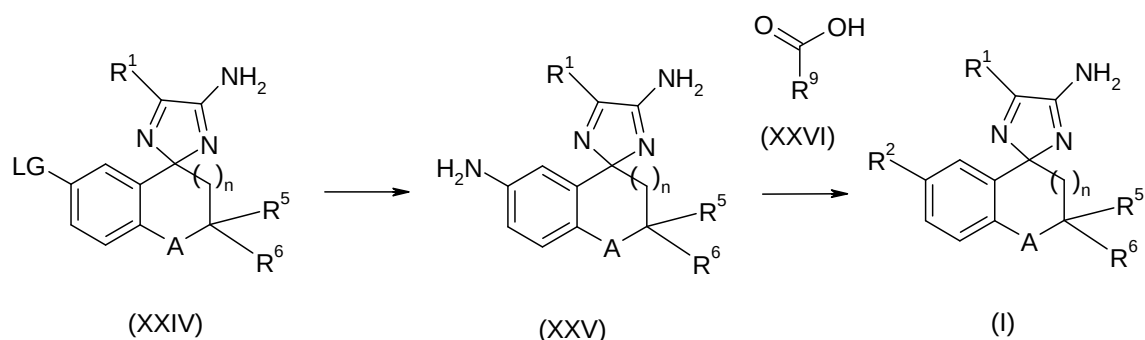
temperatura comprendido entre la temperatura ambiente y temperatura de reflujo, en un disolvente adecuado, como THF o tolueno.

Método (xviii) Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (I):

- 5 Un compuesto de fórmula (I) donde R^2 es $NHC(O)R^9$ puede prepararse de conformidad con el *Esquema 14* mediante la reacción un compuesto de fórmula (XXIV) con un compuesto $R^9C(O)NH_2$ en presencia de un catalizador de paladio adecuado como acetato de paladio(II), opcionalmente en presencia de un ligando adecuado como Xantfos. Dicha reacción se realiza en presencia de una base adecuada como carbonato de cesio en un disolvente adecuado como THF o 2-metil-tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre la temperatura de reflujo y 160 °C.

- 10 *Método (xix) Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (I):*

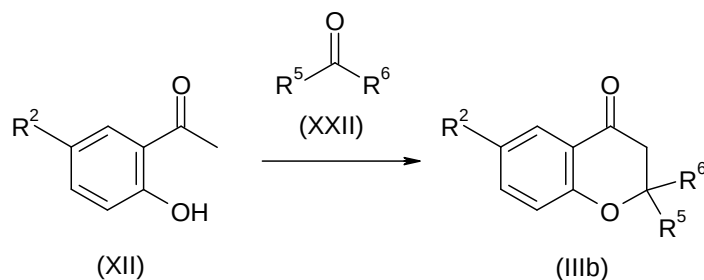
Un compuesto de fórmula (I) donde R^2 es $NHC(O)R^9$ puede obtenerse de un compuesto de fórmula (XXIV) como se muestra en el *Esquema 15*.



Esquema 15

- 15 Un compuesto de fórmula (XXIV) se hace reaccionar con amoníaco en presencia de trans-4-hidroxi-L-prolina, carbonato de potasio y yoduro de cobre(I) en un disolvente como DMSO a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 150 °C para proporcionar un compuesto de fórmula (XXV). Dicho compuesto de fórmula (XXV) puede hacerse reaccionar con un ácido carboxílico de fórmula (XXVI) donde R^9 es como se define anteriormente. La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento a amina adecuado como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida en un disolvente como DMF, opcionalmente en presencia de ácido clorhídrico.
- 20

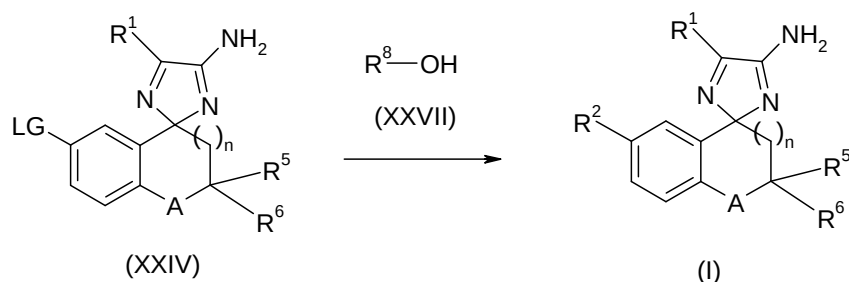
Método (xx) Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (IIIb):



Esquema 16

- 25 Un compuesto de fórmula (IIIb) puede obtenerse mediante la reacción una cetona de fórmula (XII) con un aldehído o cetona de fórmula (XXII) en presencia de una base como pirrolidina, piperidina, prolina, morfolina o Borax en un disolvente adecuado como benceno, tolueno, metanol o etanol o una mezcla de agua y un alcohol adecuado como metanol o etanol en un intervalo de temperatura comprendido entre la temperatura ambiente y +180 °C (*Esquema 16*).

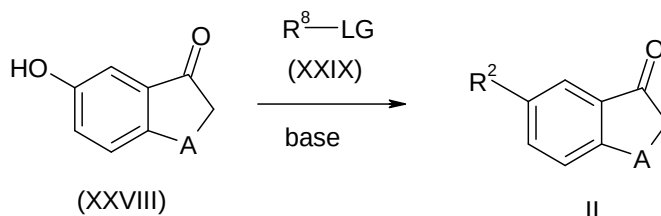
Método (xxi) Formación de un compuesto de fórmula (I)



Esquema 17

Un compuesto de fórmula (I) donde R^2 es OR^8 puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXIV), donde LG representa un grupo lábil, como un halógeno, (como yoduro o bromuro), con un alcohol de fórmula (XXVII) en presencia de un catalizador de paladio adecuado como acetato de paladio(II), opcionalmente en presencia de un ligando adecuado como 2-(di-*t*-butilfosfino)-1,1'-binaftil (*Esquema 17*). Dicha reacción se realiza en presencia de una base adecuada como carbonato de cesio en un disolvente adecuado como THF, 2-metil-tetrahidrofurano o tolueno a una temperatura comprendida entre 20 °C y 160 °C.

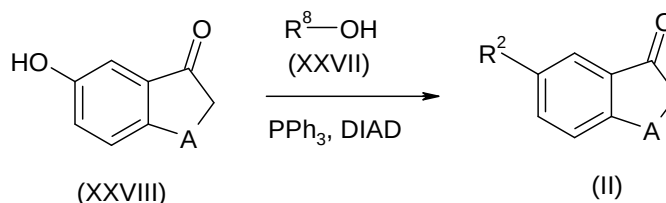
Método (xxii) Formación de un compuesto de fórmula (II)



Esquema 18

Un compuesto de fórmula (II) donde R^2 es OR^8 puede prepararse mediante la reacción un compuesto de fórmula (XXVIII), con un compuesto de fórmula (XXIX), donde LG representa un grupo lábil adecuado, como halógeno (como cloruro, bromuro o yoduro), o trifluorometilsulfonato, en presencia de una base adecuada como un carbonato alcalino, como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , en un disolvente adecuado como THF, 2-metil-THF, DMF, o DMSO, o una mezcla de este, a una temperatura comprendida entre 0-150 °C (*Esquema 18*).

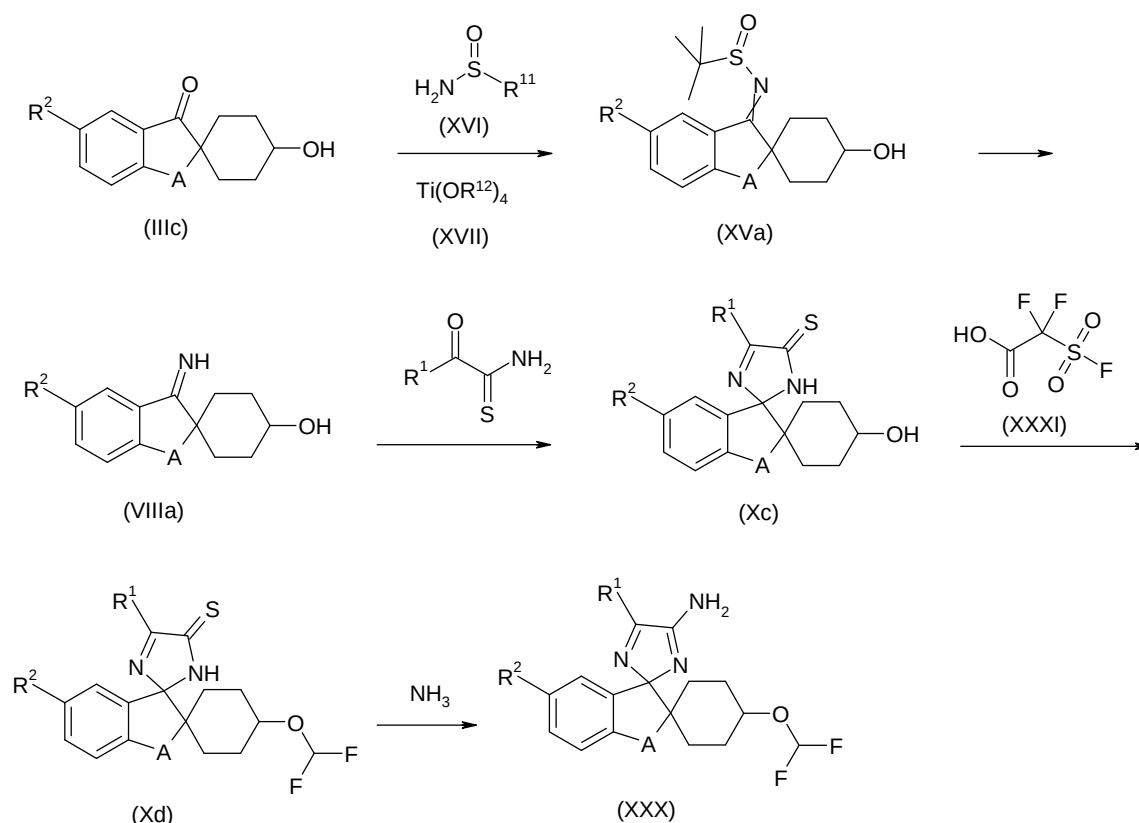
Método (xxiii) Formación de un compuesto de fórmula (II)



Esquema 19

Un compuesto de fórmula (II) donde R^2 es OR^8 puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXVIII), con un compuesto de fórmula (XXVII), en presencia de una fuente de fosfina adecuada como trifenil fosfina, en presencia de un reactivo de activación adecuado como dietil azodicarboxilato, en un disolvente adecuado como THF, 2-metil-THF, o DMF o una mezcla de esta, a una temperatura de 0-100 °C (*Esquema 19*).

Método (xxiv) Formación de un compuesto de fórmula (XXX)



Esquema 20

Un compuesto de fórmula (VIIIa) puede obtenerse mediante, por ejemplo, el método (vii) y método (x) como se muestra en el Esquema 20. Dicho compuesto de fórmula (VIIIa) puede obtenerse mediante la reacción un compuesto (XVa), con un ácido como ácido clorhídrico en condiciones de sequedad en un disolvente adecuado (como dioxano o tetrahidrofurano). El compuesto (VIIIa) puede aislarse o hacerse reaccionar adicionalmente sin aislamiento. El compuesto de fórmula (VIIIa) puede hacerse reaccionar con 2-oxopropano tioamida (que se describe en Asinger et al. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1971**, vol 744, p. 51-64) opcionalmente en presencia de ortoformato de trietilo, en un disolvente como metanol a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, opcionalmente en condiciones de destilación azeotrópica, para proporcionar un compuesto de fórmula (Xc). Un compuesto de fórmula (Xd) puede obtenerse mediante la reacción un compuesto de fórmula (Xa) con un agente de fluoración adecuado como un compuesto de fórmula (XXXI) bajo influencia de yoduro cuproso en un disolvente adecuado, como acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo.

La transformación en un compuesto de fórmula (XXX) puede realizarse mediante la reacción del compuesto de fórmula (Xd) con amoníaco, opcionalmente en presencia de un agente de oxidación, como hidroperóxido de *tert*-butilo.

Compuestos de fórmula (II), (III), (V), (VI), (XII), (XVI), (XVII), (XX), (XXII), (XXVI), y (XXVII) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica.

Métodos generales

Todos los disolventes se utilizaron con grado analítico y los disolventes comercialmente disponibles se utilizaron de manera rutinaria para las reacciones. Los materiales de partida estaban disponibles de fuentes comerciales o se prepararon de conformidad con procedimientos de la literatura. La temperatura ambiente se refiere a 20 – 25 °C. Las composiciones de mezcla de disolvente se presentan como porcentajes en volumen o proporciones en volumen.

Se realizó el calentamiento por microondas en una cavidad de microondas Biotage Creator, Initiator o Smith Synthesizer Single-mode que producía irradiación continua a 2450 MHz. Se entiende que se pueden utilizar microondas para calentar las mezclas de reacción.

Se realizó una cromatografía de capa fina (TLC) en placas Merck TLC (gel de sílice 60 F₂₅₄) y las manchas se visualizaron con UV. Se realizó manualmente una cromatografía de columna ultrarrápida de fase recta ("cromatografía ultrarrápida") en gel de sílice Merck 60 (0.040-0.063mm), o automáticamente utilizando un sistema

ISCO Combiflash® Companion™ que utilizaba columnas ultrarrápidas de fase normal RediSep™ utilizando el sistema de disolvente indicado. La separación de fases se realizó opcionalmente en un separador de fase Isolute®.

NMR

5 Los espectros NMR se registraron en un espectrómetro 400-600 MHz NMR equipado con una sonda de configuración adecuada. Los espectros se registraron a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario. Los cambios químicos se proporcionan en ppm campo arriba y campo abajo desde TMS (0.00 ppm). Se utilizaron las siguientes referencias de señales en ¹H-NMR: TMS δ 0.00, o la señal de disolvente de DMSO-d₆ δ 2.49, CD₃OD δ 3.30, acetona-d₆ 2.04 o CDCl₃ δ 7.25 (a menos que se indique lo contrario). Las multiplicidades de resonancia se denotan como s, d, t, q, m, br y app para singulete, doblete, triplete, cuarteto, multiplete, amplio y aparente, respectivamente. En algunos casos solo se informan las señales de diagnóstico.

Análisis HPLC, HPLCMS y LCMS:

15 La cromatografía líquida de alta presión (HPLC) se realizó en una columna de fase inversa (RP). Se aplicó un gradiente lineal utilizando, por ejemplo, la fase móvil A (10 mM NH₄OAc en un 5% de CH₃OH o un 5% de CH₃CN (aq.), o 0.1% de NH₃ (aq.) o 0.1% de ácido fórmico (ac.)) y B (CH₃OH o CH₃CN). Se realizaron análisis de espectrometría de masas (MS) en modo iónico positivo y/o negativo utilizando ionización por electrospray (ESI+/-) y/o ionización química a presión atmosférica (APCI+/-).

Análisis GCFID y GCMS:

20 Se realizó la cromatografía de gas (GC) en un GC equipado con un espectrómetro de masas (MS) o un detector de ionización de llama (FID). La fuente de iones de MS fue el impacto de electrones (EI) o una ionización química (CI, reactivo de gas metano). Para la destilación se utilizó una columna capilar, por ejemplo DB-5MS, (J&W Scientific). Se aplicó un gradiente de temperatura lineal.

Cromatografía preparatoria:

25 Se realizó una cromatografía preparatoria en un sistema Waters FractionLynx con un automuestreador combinado con un colector de fracción automatizado (Waters 2767), bomba de gradientes (Waters 2525), interruptor de columna (Waters CFO) y PDA (Waters 2996). Columna; XBridge® Prep C8 10µm OBD™ 19 x 300mm, con columna de guardia; cartucho XTerra® Prep MS C8 10µm 19 x 10mm. Un gradiente de A (95 % 0.1 M NH₄OAc en MilliQ agua y 5 % MeCN) en B (100 % MeCN) o un gradiente de A (95 % 0.1 M NH₄OAc en agua MilliQ y 5 % MeOH), A (0.2 % NH₃ en MilliQ agua) o A (0.2 % ácido fórmico en agua MilliQ) en B (100 % MeOH) se aplicó para separación LC a una tasa de flujo de 20 ml/min. Se realizó la cromatografía quiral preparativa para separar los isómeros en, por ejemplo, un sistema LaPrep® utilizando la columna específica y el sistema de fase móvil.

Análisis SFC:

Se realizó la cromatografía de fluidos supercrítico (SFC) en una columna de fase recta. Se aplicó un flujo isocrático utilizando una fase móvil A (CO₂) y, por ejemplo móvil, fase B (MeOH, EtOH o IPA).

Análisis de HPLC de fase recta:

35 Se realizó una cromatografía líquida a alta presión (HPLC) en una columna de fase recta. Se aplicó un flujo isocrático o de gradiente lineal, por ejemplo fase móvil A (heptano) y B (EtOH o IPA).

40 Para obtener mediciones de masa precisa se realizó una espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) en un espectrómetro de masa Waters Synapt-G2 equipado con una fuente LockSpray y se conectó a un sistema Acquti UPLC con un detector PDA y una columna Acquti UPLC BEH C18. La masa medida confirmó la composición elemental dentro de 3 ppm.

Abreviaturas

ACN	acetonitrilo
aq	acuoso
Atm	presión atmosférica
45 Boc	t-butoxicarbonilo
Borax	tetraborato de di-sodio o borato de sodio o tetraborato de sodio
Cbz	benciloxicarbonilo
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
dba	dibencilidenoacetona
50 DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	diisopropiletilamina

	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetil formamida
	DMSO	dimetil sulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
5	Et ₂ O	dietil éter
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	eq. o equiv.	equivalente
	h	hora(s)
10	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	IPA	isopropanol
	LCMS	espectrometría de masas de cromatografía líquida
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	MeOH	metanol
15	min	minuto(s)
	MS	espectrometría de masas
	MW	microondas
	NH ₄ OAc	acetato de amonio
	NMR	resonancia magnética nuclear
20	ox	oxidación
	Psi	libras por pulgada cuadrada
	quant.	cuantitativo
	RCM	metátesis de cierre de anillo
	r.t.	temperatura ambiente
25	sat.	saturado
	SFC	cromatografía de fluido supercrítico
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
30	TMEDA	tetrametiletilenodiamina
	UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento
	2-Me THF	2-metil tetrahidrofurano

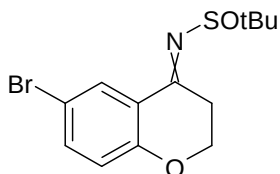
Los compuestos se han nombrado utilizando CambridgeSoft MedChem ELN v2.2 o ACD/Name, versión 10.0, o 10.06, o versión 12.01, software de Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto ON, Canadá, 35 www.acdlabs.com, o Lexichem, versión 1.9, software de OpenEye.

EJEMPLOS

A continuación se presenta un número no limitativo de ejemplos.

Intermediario 1

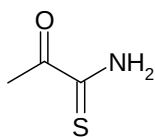
N-(6-Bromocroman-4-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida



40 Se disolvieron 6-bromocroman-4-ona (5.0 g, 22 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (2.6 g, 22 mmol) en THF seco (80 mL). Se agregó etóxido de titanio (10 g, 44 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 2 días. Se agregó una porción adicional de etóxido de titanio (1.0 g, 8.4 mmol) después de 12 h. La mezcla se mezcló con heptano y se evaporó en gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida sobre sílice (0-50% de EtOAc en heptano) 45 proporcionó el compuesto del título (6.0 g, 83% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.34 (s, 9 H) 3.26 - 3.32 (m, 1 H) 3.47 - 3.54 (m, 1 H) 4.28 - 4.40 (m, 2 H) 6.83 (d, 1 H) 7.46 (dd, 1 H) 8.06 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 330 [M+H]⁺.

Intermediario 2

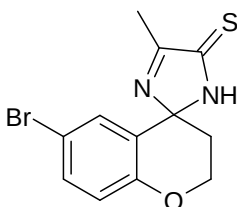
2-Oxopropanotioamida



Una solución de cianuro de acetilo (140 mL, 1764.24 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (850 mL) se agitó a -10 °C mientras se insuflaba sulfuro de hidrógeno (tanque con lector Sigma-Aldrich) a través de la solución. La adición de sulfuro de hidrógeno se detuvo después de 15 min y a la mezcla agitada se agregó, lentamente, trietilamina (1.230 mL, 8.82 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (13 mL) durante 30 min (reacción exotérmica). Se continuó la adición de sulfuro de hidrógeno durante 3 h a 5 °C, 3 h a 10 °C y durante la noche a 15 °C. Se insufló gas nitrógeno a través de la solución durante 30 min, seguido de la evaporación de los extractos volátiles. Al residuo se agregó una mezcla de heptano (100 mL) y EtOAc (100 mL). Un sólido se filtró (79 g, 43% de rendimiento) y el filtrado se purificó mediante una cromatografía de tapón corto de gel de sílice, eluyendo con 50% etilacetato en heptano para proporcionar 79 g (43% de rendimiento) del compuesto del título. Ambas partidas (en total 158 g, 87% de rendimiento) contenían el producto del título de pureza adecuada de conformidad con el GC-MS: MS (ES+) m/z 104 [M+H]⁺.

Intermediario 3

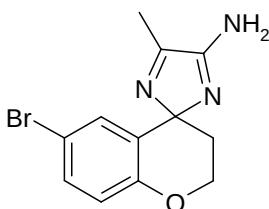
6-Bromo-4'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-5'(1'H)-tiona



Se disolvió N-(6-bromocroman-4-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2.0 g, 6.0 mmol, Intermediario 1) en dioxano seco (2 mL), y se agregó HCl 4M en dioxano (15 mL, 60.00 mmol). Se comenzó a formar un precipitado blanco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó con Et₂O seco (50 mL) y se filtró. La torta de filtrado se lavó con Et₂O seco (50 mL), se disolvió inmediatamente mediante la agitación en NaHCO₃ (ac.) y CH₂Cl₂, la fase orgánica se secó (K₂CO₃) y se evaporó para proporcionar 6-bromocroman-4-imina (1.3 g, 5.7 mmol). El sólido se disolvió junto con 2-oxopropanotioamida (Intermediario 2, 1.7 g, 17 mmol, Intermediario 2) en metanol seco (5 mL) y la solución resultante se calentó a 60 °C durante 12 h. La evaporación en sílice y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (0.39 g, 21% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.18 (m, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 4.35 - 4.40 (m, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 7.33 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 311 [M+H]⁺.

Intermediario 4

6-Bromo-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina



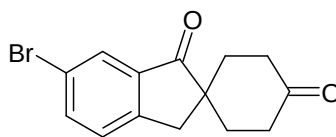
6-Bromo-4'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-5'(1'H)-tiona (0.10 g, 0.32 mmol, Intermediario 3) se disolvió en MeOH (1 mL) y se agregó amoníaco 7M en MeOH (4 mL, 28 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 12 h en un recipiente tapado. La solución se evaporó al vacío. El tratamiento con amoníaco 7M se repitió de la misma manera una vez más. La evaporación al vacío proporcionó el compuesto del título (73 mg, 77% de rendimiento) que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.11 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 4.53 (m, 2 H), 4.98 (br s, 2 H), 6.66 (m, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 7.22 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 294 [M+H]⁺.

Intermediario 5

6'-Bromo-4-metoxi-espiro[ciclohexano-1,2'-indano]-1'-ona

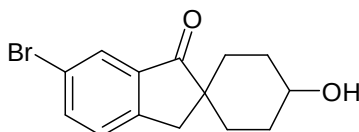
Método A

Etapla 1: 6'-Bromoespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona



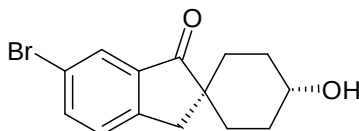
5 Se agregó en porciones terc-butoxido de potasio (7.50 g, 66.81 mmol) a 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (11.75 g, 55.67 mmol) y acrilato de metilo (11.05 mL, 122.5 mmol) en THF (55 mL) bajo enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente, se agregó agua (80 mL) y KOH (3.12 g, 55.7 mmol) y la mezcla se calentó hasta 75 °C y posteriormente a 60 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C, y el precipitado que se formó se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (11.69 g, 72% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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 [M+H]⁺.

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



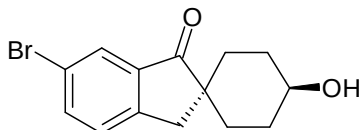
10 Se disolvió 6'-bromoespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (Intermediario 5 Etapa 1, 6.1 g, 20.8 mmol) en THF (220 mL) y se enfrió a -65 °C. Se agregó borohidruro de sodio (0.354 g, 9.36 mmol) y el baño de enfriamiento se eliminó. Se permitió que la mezcla alcanzara 0 °C (aprox. 30 min). Se agregó agua (10 mL), y la mayoría del solvente orgánico se eliminó mediante evaporación. El residuo se repartió entre EtOAc (100 mL), y una solución ac. de NaCl (50 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar un producto que se combinó con producto adicional que se obtuvo de manera similar a partir de 14.6 g de 6'-bromoespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona. La purificación se hizo mediante cromatografía ultrarrápida (120 g sílice, gradiente de elución: CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH (90:10)) lo que proporcionó 13.6 g (66% de rendimiento) del compuesto del título. El material que se obtuvo consistía en una mezcla 80:20 del isómero 1 y el isómero 2. Muestras analíticas de los isómeros se aislaron mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente heptano/EtOAc) para proporcionar:

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



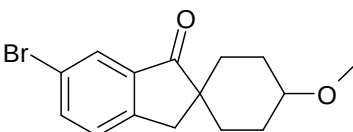
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 - 1.43 (m, 4 H), 1.49 - 1.62 (m, 2 H), 1.79 - 1.89 (m, 2 H), 2.99 (s, 2 H), 3.39 - 3.50 (m, 1 H), 4.68 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.85 (dd, 1 H); MS (ES+) *m/z* 317 [M+Na]⁺ e

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



¹H NMR (400 MHz, 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 [M+Na]⁺.

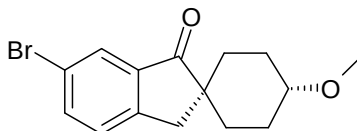
30 **Etapla 3: 6'-Bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona**



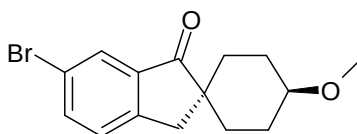
Una mezcla de isómeros de 6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 5 Etapa 2, 12.7 g, 43.0 mmol) se disolvió en THF (210 mL) bajo N₂ y se enfrió a 0 °C. Se agregó en porciones terc-butoxido de potasio (5.79 g, 51.6 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 25 min. Se agregó yoduro de metilo (4.30 mL, 68.8

mmol). El baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente terc-butoxido de potasio adicional (0.483 g, 4.30 mmol) se agregó dos veces, después de 2 h y 3 h respectivamente, y posteriormente la mezcla se agitó durante 2 h. Se agregó agua (100 mL) y la solución resultante se repartió entre solución de NaCl ac. (200 mL) y EtOAc (200 mL). La fase ac. se extrajo con otra porción de EtOAc (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar 12.5 g (94% de rendimiento) de una mezcla (aprox. 80:20) de:

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



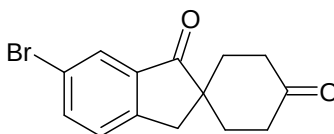
e **Isómero 2:** (1*s*,4*s*)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona:



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, señales de isómero 1) 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 [M+H]⁺.

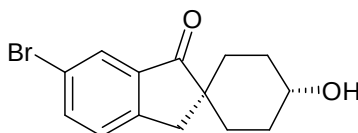
Método B

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



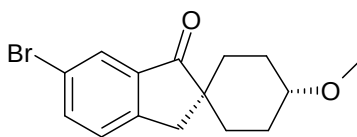
Se agitaron 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (800 g, 3.79 mol) y acrilato de metilo (787 mL, 8.72 mol) en 2-metil-tetrahidrofurano (4 L) a 28 °C. Se agregó por goteo solución de terc-pentóxido de potasio en tolueno (1.7 M, 2.68 L, 4.55 mol) manteniendo la temperatura entre 30 °C y 43 °C. La mezcla se agitó durante 0.5 h a 25 °C. Se agregó agua (4 L) y después de 10 min se agregó KOH (383 g, 6.82 mol). La mezcla se calentó a reflujo y el solvente orgánico se destiló durante 4 h. La mezcla se enfrió a 10 °C, y el precipitado que se formó se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (837 g, 75% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.74 - 1.85 (m, 2 H), 1.94 (m, 2 H), 2.34 (m, 2 H), 2.52 - 2.60 (m, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.79 - 7.83 (m, 1 H), 7.89 (m, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 293 [M+H]⁺.

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



A 6'-bromo-espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (Intermediario 5 Etapa 1, 50.52 g, 172.3 mmol) en DCM (250 mL), se cargó lentamente complejo terc-butilamina de borano (5.70 g, 65.49 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C. Después de 40 min se agregaron HCl concentrado (20 mL) seguido de NaCl 20 % (70 mL). Se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Las fases se separaron y a la fase acuosa se cargaron DCM (40 mL) y H₂O (10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío durante la noche para proporcionar el producto del título (52.4 g, 100% de rendimiento) como una mezcla del producto del título (83% de rendimiento) y el otro diastereoisómero (1*s*,4*s*)-6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (17%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, señales de ambos isómeros) δ ppm ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.39-1.50 (m, 3 H), 1.67-1.85 (m, 3 H) 2.05-2.12 (m, 2 H) 2.96 (s, 0.34 H), 2.98 (s, 1.68 H), 3.76 (m, 0.83 H), 4.04 (m, 0.17 H), 7.34 (m, 1 H) 7.70 (m, 1 H) 7.88 (d, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 295 [M+H]⁺.

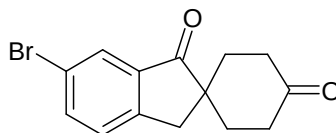
Etapla 3: (1*r*,4*r*)-6'-Bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



Se calentaron (1r,4r)-6'-bromo-4-hidroxispiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 5 Etapa 2, 50.9 g, 172 mmol) (que contenía 17% de (1s,4s)-6'-bromo-4-hidroxispiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona), yoduro de metilo (18.33 mL, 293.1 mmol) y 2-Me THF (360 mL) hasta 30 °C bajo N₂. Se agregó por goteo solución de terc-pentóxido de potasio en tolueno (1.7 M en tolueno, 203 mL, 344 mmol) durante 30 min. Se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se agregó agua (250 mL) y después de 10 min de agitación se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua (140 mL), se concentró y se secó al vacío para proporcionar un sólido. Se agregó 300 mL MeOH al sólido y la mezcla se calentó a reflujo. Se agregó agua (30 mL) seguido de reflujo durante 5 min. Se permitió que la mezcla alcanzara lentamente temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título como un único isómero (31 g, 58% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.38 (m, 2 H) 1.52 (m, 2 H) 1.77 (td, 2 H) 2.16 (m, 2 H) 2.98 (s, 2 H) 3.28 (m, 1 H) 3.40 (s, 3 H) 7.35 (d, 1 H) 7.70 (dd, 1 H) 7.88 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 309 [M+H]⁺.

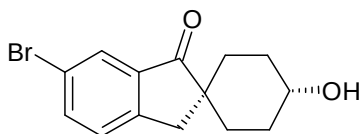
Método C

Etapas 1: 6'-Bromoespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona



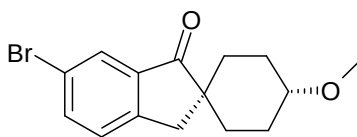
Se cargó gradualmente acrilato de metilo (6.6 L, 73 mol) en tres porciones iguales (cada uno 2.2 L, 24.6 mol) a una mezcla de 6-bromo-1-indanona (8.00 kg, 37.9 mol), THF (16 L) y terc-butoxido de potasio (210 g, 1.87 mol) a aproximadamente 20-30 °C. Se cargó terc-butoxido de potasio adicional (86 g, 0.77 mol), disuelto en THF (0.39 L), después de la primera porción de acrilato de metilo. Se cargó más terc-butoxido de potasio (86 g, 0.77 mol), disuelto en THF (0.39 L), después de la segunda porción de acrilato de metilo. Se cargó gradualmente terc-butoxido de potasio adicional (4.64 kg, 41.3 mol) solución en THF (21 L) a aproximadamente 20-30 °C. El solvente (21.5 L) se destiló a aproximadamente 65 °C y se agregó una mezcla de agua (49 L) y KOH ac. 50% (2.3 L, 30 mol) durante aproximadamente 10 min. a menos de 60 °C. La reacción se mantuvo a 60 °C durante aproximadamente 6 h., se enfrió a 20 °C durante 1 h. y se filtró después de mantenerse a 20 °C durante aproximadamente 12 h. Los sólidos se lavaron con una mezcla de agua (8 L) y THF (4 L), y se secaron para proporcionar el compuesto del título (7.47 kg, a 92% p/p ensayo NMR, 23.4 mol, 62% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.78 - 1.84 (m, 2 H), 1.95 (td, 2 H), 2.32 - 2.38 (m, 2 H), 2.51 - 2.59 (m, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.89 (m, 1 H).

Etapas 2: (1r,4r)-6'-Bromo-4-hidroxispiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



Se calentaron 6'-bromoespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (Intermediario 5 Etapa 1, 750 g, 2.56 mol) y propan-2-ol (9.855 L) a reflujo y se agregó en dos porciones NaOH molido (100 g, 2.50 mol) a la mezcla. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se eliminaron 5 L del solvente mediante destilación al vacío. Se agregó tolueno (2 L) y 2 L del solvente se eliminó mediante destilación al vacío. Se agregó tolueno (3 L) seguido de HCl 2 M (1.278 L, 2.56 mol) a la mezcla bajo agitación. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2.0 L). La fase orgánica se concentró y se agregó tolueno (2 L) y posteriormente la mezcla se concentró. Se agregó 2-metil-tetrahidrofurano (1 L) y se eliminó 0.5 L del solvente mediante destilación al vacío, la mezcla resultante se utilizó como tal en la siguiente etapa. El compuesto del título resultó una mezcla con el diastereoisómero (1s,4s)-6'-bromo-4-hidroxispiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona en una proporción 7:3 (que se estableció mediante análisis HPLC y NMR): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, señales de ambos isómeros) δ ppm 1.40 - 1.52 (m, 3 H), 1.70 - 1.84 (m, 3 H), 2.04 - 2.11 (m, 2 H), 2.97 (s, 0.62 H), 3.00 (s, 1.38 H), 3.73 - 3.81 (m, 0.7 H), 4.04 (m, 0.3 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 7.89 (m, 1 H).

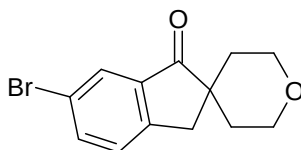
Etapas 3: (1r,4r)-6'-Bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



Se cargó complejo terc-butilamina de borano (820 g, 9.4 mol) disuelto en DCM (3.6 L) a una suspensión de 6'-bromoespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (Intermediario 5 Etapa 1, 7.46 kg, al 92% p/p ensayo NMR, 23.4 mol) en DCM (41 L) a aproximadamente 0-5 °C durante aproximadamente 40 min. Después de aproximadamente 1 h., una solución de NaCl (2.68 kg), agua (12.9 L) y ácido clorhídrico al 37% (2.5 L, 31 mol) se cargó. La mezcla se calentó hasta aproximadamente 15 °C y las fases se separaron después de sedimentar en capas. La fase DCM, que contenía (1r,4r)-6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-ona (Intermediario 5 Etapa 2), se volvió a colocar en el reactor, junto con metanosulfonato de metilo (2.59 L, 30.5 mol) y cloruro de tetrabutilamonio (130 g, 0.47 mol). Se cargó NaOH ac. 50% (13 L, 229 mol) a la mezcla de reacción vigorosamente agitada durante aproximadamente 1 h. a aproximadamente 20 °C. Después de retenerse durante aproximadamente 16 h., se agregó agua (19 L) y la fase ac. se eliminó después de separarse. El solvente (34 L) se destiló a presión atmosférica y más solvente (20 L) se destiló mientras se agregaba EtOH (20 L) en 5 porciones iguales. Se agregó EtOH (14 L) y la solución se enfrió a 25 °C. Una muestra (0.3 L) se tomó a 40 °C durante el enfriamiento. La muestra que cristalizó espontáneamente se volvió a cargar en el reactor a 25 °C. Después de recalentar a aproximadamente 40 °C, se cargó agua (14 L) durante aproximadamente 20 min. La suspensión se enfrió a aproximadamente 20 °C y se mantuvo durante 16 h. antes de filtrar. Los sólidos se lavaron con una mezcla de agua (4.8 L) y EtOH (6.4 L) y se secaron para proporcionar el compuesto del título (que contenía 4.6% de isómero 2: (1s,4s)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-ona mediante análisis HPLC) (5.57 kg, al 91% ensayo NMR, 16.4 mol, 70% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22-1.32 (m, 2 H), 1.41 - 1.48 (m, 2 H), 1.56 (td, 2 H), 1.99 - 2.07 (m, 2 H), 3.01 (s, 2 H), 3.16 - 3.23 (m, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 7.56 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.86 (dd, 1 H).

Intermediario 10

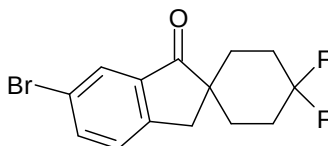
6-Bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indeno-2,4'-piran]-1(3H)-ona



Una solución de terc-butoxido de potasio (3.94 g, 35.1 mmol) en t-BuOH (35 mL) se agregó por goteo durante 15 min a una solución de 6-bromo-1-indanona (3.53 g, 16.73 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (350 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 15 min se agregó bis(2-bromoetil) éter (2.102 mL, 16.73 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se agregó terc-butoxido de potasio (0.938 g, 8.36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. saturado (150 mL) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y Et₂O (50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se recogió en DCM, se concentró en gel de sílice y se purificó en una columna de gel de sílice que se eluyó con 0-40% de EtOAc en heptano para proporcionar 1.14 g (24% de rendimiento) del compuesto del título; MS (ES+) *m/z* 281 [M+H]⁺.

Intermediario 11

6'-Bromo-4,4-difluoro-espiro[ciclohexano-1,2'-indano]-1'-ona



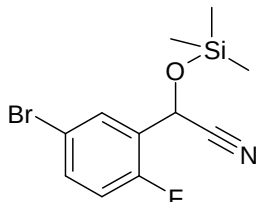
Una solución de 6'-bromoespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (Intermediario 5 Método A Etapa 1, 2 g, 6.82 mmol) en DCM (10 mL) se agregó a una solución de trifluoruro de 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilsulfuro (FLUOLEAD™) (3.24 g, 13.0 mmol) y EtOH (0.159 mL, 2.73 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución fría de NaOH ac. 1 M (5 mL) y la mezcla se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con DCM dos veces. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el producto en bruto se purificó en una columna de sílice (gradiente de EtOAc/n-heptano 0-20%). Se recogieron dos partidas. La partida 1 proporcionó 2.2 g (pureza mediante HPLC, detección uv 42%) y la partida 2 proporcionó 819 mg (pureza mediante HPLC, detección uv 62%). El compuesto se utilizó como tal en la siguiente etapa. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm

1.57 - 1.66 (m, 2 H), 1.83 - 1.98 (m, 2 H), 2.00 - 2.08 (m, 2 H), 2.26 - 2.38 (m, 2 H), 3.01 (s, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 7.89 (d, 1 H).

Intermediario 12

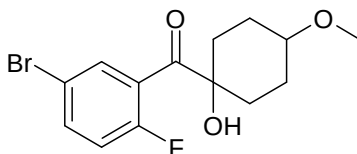
5-Bromo-4'-metoxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexano]-3-ona

5 Etapa 1: 2-(5-Bromo-2-fluorofenil)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo



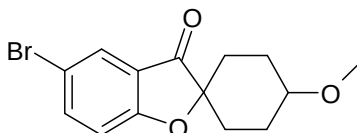
10 A una solución de 5-bromo-2-fluoro-benzaldehído (30.45 g, 150 mmol) en THF (250 mL), se agregó DMAP (0.203 g, 1.73 mmol) seguido de cianuro de trimetilsililo (18.24 g, 183.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró al vacío para proporcionar 45.8 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (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, J=9.20 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=8.80, 2.00 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=2.00 Hz, 1 H).

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



15 Se agregó por goteo LiHMDS (1.0 M, 165 mL, 165 mmol) a una solución de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (Intermediario 12 Etapa 1, 45.80 g, 150 mmol) en acetonitrilo (250 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h y una solución de 4-metoxiciclohexanona (Lee, C. K.; Lee, I.-S. H.; Noland, W. E. Heterocycles, 2007, 71, 419-428) (20.3 g, 150 mmol) en THF (30 mL) se agregó lentamente. La agitación a -78 °C continuó durante 3 h. Se agregó HCl 1M ac. (300 mL) a -78 °C, y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 57 g del material bruto. Una porción del producto en bruto (30 g) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0 a 50% de EtOAc en EtOAc en hexanos para proporcionar 9.24 g del compuesto del título.

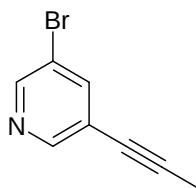
25 Etapa 3: 5-Bromo-4'-metoxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexano]-3-ona



30 Una mezcla de (5-bromo-2-fluorofenil)(1-hidroxi-4-metoxiciclohexil)metanona (Intermediario 12 Etapa 2, 1.05 g, 3.17 mmol) y terc-butoxido de potasio (0.445 g, 3.80 mmol) en THF (10 mL) se calentó en un reactor de microondas a 70 °C durante 30 min. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0 a 15% de EtOAc en hexanos para proporcionar 388 mg (39% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (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, J=9.20 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=8.80, 2.00 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=2.00 Hz, 1 H); MS (ES⁺) m/z 312 [M+H]⁺.

Intermediario 14

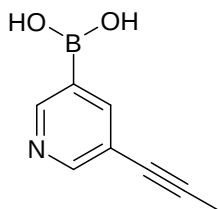
3-Bromo-5-(prop-1-inil)piridina



Se mezclaron 3,5-dibromopiridina (30 g, 127 mmol), yoduro de cobre(I) (7.24 g, 38.0 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4.39 g, 3.80 mmol) en tolueno (120 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregaron 1-(trimetilsilil)-1-propina (26.36 mL, 164.5 mmol), trietilamina (53.0 mL, 380 mmol) y fluoruro de tetra-n-butilamonio (12.66 mL, 12.66 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó bajo nitrógeno durante la noche. Se agregó agua (100 mL) a la mezcla de reacción se filtró y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M ac. (100 mL). La fase orgánica se concentró y se disolvió en MeOH (200 mL), se filtró y se concentró. La mezcla se disolvió en DCM y se evaporó sobre gel de sílice a sequedad, y se transfirió a una columna de gel de sílice (300 g). El producto se eluyó con un gradiente de EtOAc (0-5%) en heptano. Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (16.39 g, 66% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.08 (s, 3 H), 7.82 (t, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H); MS (APCI+) m/z 197.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 15

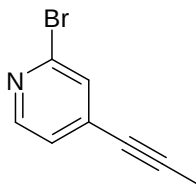
Ácido 5-(Prop-1-inil)piridin-3-ilborónico



Se mezclaron 3-bromo-5-(prop-1-inil)piridina (Intermediario 14, 25 g, 117 mmol), 2-metil-tetrahidrofurano (60 mL), tolueno (200 mL) y borato de triisopropilo (33.2 mL, 140.78 mmol). La mezcla se enfrió a -50°C . La mezcla fría se agregó a n-BuLi (59.8 mL, 149.5 mmol) por goteo durante 30 min. La mezcla se agitó durante 60 min. a -50°C . Se agregó HCl 2M ac. (100 mL). Se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. Los elementos orgánicos y la fase acuosa se separaron. La fase orgánica se extrajo con NaOH (2M ac.) (2x100 mL). Las fases de agua se combinaron y el pH se ajustó hasta un pH de 5. El producto se extrajo con 2-metil-THF (2x100 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (16.47 g, 87% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.11 (s, 3 H) 8.21 (br. s., 1 H) 8.53 (m, 2 H); MS (APCI+) m/z 162.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 16

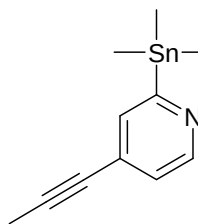
2-Bromo-4-(prop-1-inil)piridina



A una solución de 2-bromo-4-yodopiridina (2 g, 7.04 mmol), yoduro de cobre(I) (0.080 mL, 2.11 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.407 g, 0.35 mmol) en tolueno (85 mL) se agregó 1-(trimetilsilil)-1-propina (1.054 mL, 7.04 mmol), trietilamina (3.24 mL, 23.25 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 7.04 mL, 7.04 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo resultante se repartió entre agua (10 mL) y DCM (10 mL) y se vertió en un separador de fases. La fase orgánica se recogió, y la fase acuosa se extrajo una vez con DCM (10 mL). Los orgánicos combinados se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 0% a 30% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (1.195 g, 87% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.11 (s, 3 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 8.35 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MS (APCI+) m/z 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 17

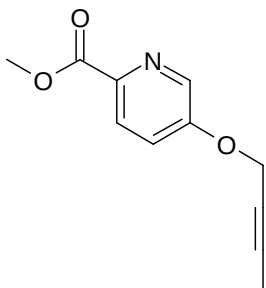
4-(Prop-1-inil)-2-(trimetilestanil)piridina



Se disolvió 2-bromo-4-(prop-1-yn-1-yl)piridina (Intermediario 16, 1.077 g, 5.49 mmol) en tolueno (30 mL) y se agregaron 1,1,1,2,2,2-hexametildistannane (2.278 mL, 10.99 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.635 g, 0.55 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante la noche bajo atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentró al vacío. Se agregó tolueno (20 mL) y la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó como tal en la siguiente etapa: MS (APCI+) m/z 282 [M+H]⁺.

Intermediario 18

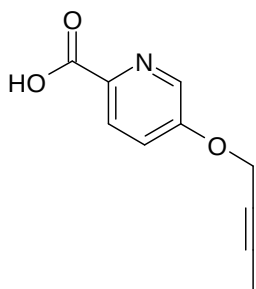
5-(But-2-inoxi)picolinato de metilo



A una solución de but-2-in-1-ol (0.635 mL, 8.49 mmol) en THF (30 mL) se agregaron 5-hidroxipicolinato de metilo (1.3 g, 8.49 mmol), trifenilfosfina (3.34 g, 12.73 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (2.507 mL, 12.73 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente heptano/EtOAc para proporcionar 1.42 g (82% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.87 (t, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.79 (q, 2 H), 7.41 (dd, 1 H), 8.11 - 8.20 (m, 1 H), 8.49 (d, 1 H).

Intermediario 19

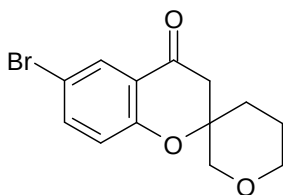
Ácido 5-(but-2-inoxi)picolínico



A una solución de 5-(but-2-inoxi)picolinato de metilo (Intermediario 18, 1.42 g, 6.92 mmol) en THF (15 mL) se agregó hidróxido de litio (0.871 g, 20.76 mmol) disuelto en agua (5 mL) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 3 días de agitación, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. El agua se hizo ácida con solución ac. de HCl (2M) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar 0.60 g (45% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.84 (t, 3 H), 4.87 (q, 2 H), 7.57 (dd, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.34 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 192 [M+H]⁺.

Intermediario 26

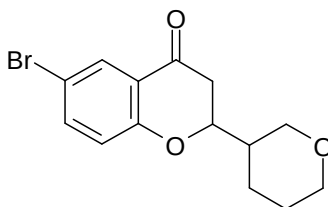
6-Bromo-5',6'-dihidro-4'H-espiro[cromeno-2,3'-piran]-4(3H)-ona



Una solución de 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)etanona (8.2 g, 38.13 mmol), dihidro-piran-3-ona (4.96 g, 49.57 mmol) y pirrolidina (4.12 mL, 49.57 mmol) en tolueno (80 mL) se agitó a 50 °C durante 1 h. La temperatura se incrementó a reflujo, y la reacción se sometió a reflujo durante 22 h. Se agregó dihidro-piran-3-ona adicional (0.5 g 5 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h adicionales. Se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente, y se agregó agua (50 mL) seguido de EtOAc (100 mL). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de heptano a 40% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (9 g, 79% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.57 (m, 1 H), 1.72 (ddd, 1 H), 1.96 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 2.71 (m, 2 H), 3.51 (d, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 3.86 (m, 2 H), 6.96 (d, 1 H), 7.57 (dd, 5 H), 7.97 (d, 4 H); MS (ES+) *m/z* 297 [M+H]⁺.

Intermediario 27

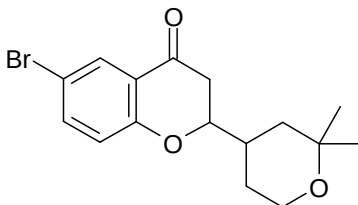
6-Bromo-2-tetrahidropiran-3-il-croman-4-ona



Una solución de 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)etanona (18 g, 83.70 mmol), tetrahidro-2H-piran-3-carbaldehído (9.55 g, 83.70 mmol) y pirrolidina (6.95 mL, 83.70 mmol) en MeOH (125 mL) se calentó a reflujo durante 4.5 h. Se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (150 mL) y se lavó con NaOH 1M (80 mL), HCl 1M (80 mL), y salmuera (80 mL) sucesivamente. La fase orgánica se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un gradiente de 10% de EtOAc en heptano a 40% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (18 g, 69% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.50 (m, 3 H), 1.79 (m, 0.5 H), 1.94 (m, 1.5 H), 2.67 (m, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 3.30 (m, 2 H), 3.78 (m, 1 H), 3.84 (m, 0.5 H), 4.04 (dd, 0.5 H), 4.44 (m, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.79 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 311 [M+H]⁺.

Intermediario 28

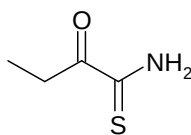
6-Bromo-2-(2,2-dimetiltetrahidropiran-4-il)croman-4-ona



Una solución de 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)etanona (13.5 g, 62.78 mmol), 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (9.40 g, 62.78 mmol) y pirrolidina (5.22 mL, 62.78 mmol) en MeOH (125 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. Se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con NaOH 1M (60 mL), HCl 1M (60 mL), y salmuera (60 mL) sucesivamente. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un gradiente de 10 % de EtOAc en heptano a 40% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (16.22 g, 76% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 (m, 6 H), 1.26 (m, 2 H), 1.52 (m, 1 H), 1.76 (m, 1 H), 2.12 (ddd, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.83 (m, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 4.32 (ddd, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 7.78 (d, 1 H); MS (ES-) *m/z* 337 [M-H]⁻.

Intermediario 29

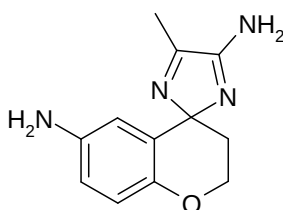
2-Oxobutanotioamida



Se insufló sulfuro de hidrógeno a través de una solución de cianuro de propionilo (25 g, 300.88 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (200 mL) a -10 °C durante 10 min. La adición de sulfuro de hidrógeno se detuvo y trietilamina (0.419 mL, 3.01 mmol, como una solución en 2-metil-tetrahidrofurano (4 mL)) se agregó por goteo durante 10 min. Se continuó la adición de sulfuro de hidrógeno durante 1.5 h a -10 °C, posteriormente la adición se detuvo y el recipiente se lavó con nitrógeno durante 2.5 h, durante dicho tiempo la mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo resultante se recogió en 1:1 EtOAc:heptano y se pasó a través de un tapón corto de sílice para proporcionar 30.2 g (86% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.99 (t, 3 H), 2.93 (q, 2 H), 9.79 (br. s., 1 H), 10.20 (br. s., 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 118 [M+H]⁺.

Intermediario 30

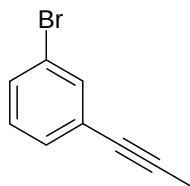
5'-Metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4',6-diamina



Una mezcla de 6-bromo-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina (Intermediario 4, 115 mg, 0.39 mmol), trans-4-hidroxi-L-prolina (51 mg, 0.39 mmol), CuI (37 mg, 0.20 mmol), y K₂CO₃ (162 mg, 1.17 mmol) en DMSO (0.9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó amoníaco, (30-33% en H₂O, 0.37 mL, 5.86 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 110 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con DMSO y agua y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomita. Se agregó NaCl (s) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (5x35 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4 g sílice, Eluyente: gradiente CHCl₃/(MeOH/NH₃)) para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 65% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.76 - 1.92 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 4.18 - 4.34 (m, 2 H), 4.45 (br. s., 2 H), 5.69 (d, 1 H), 6.35 (dd, 1 H), 6.45 (br. s., 2 H), 6.50 (d, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 231 [M+H]⁺.

Intermediario 31

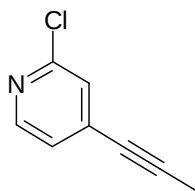
1-Bromo-3-(prop-1-ynil)benceno



A una solución de 1-bromo-3-yodobenceno (3.0 g, 10.6 mmol), yoduro de cobre(I) (0.61 g, 3.2 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.61 g, 0.53 mmol) en tolueno (20 mL) se agregó 1-(trimetilsilil)-1-propina (1.6 mL, 10.6 mmol), trietilamina (4.9 mL, 35.0 mmol) y una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (10.6 mL, 10.6 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre agua y Et₂O y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se filtró a través de un tapón de sílice y se eluyó con heptano (4x25 mL) para proporcionar el compuesto del título (1.6 g, 80% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.05 (s, 3H), 7.30 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H); MS (CI) *m/z* 195 [M+H]⁺.

Intermediario 32

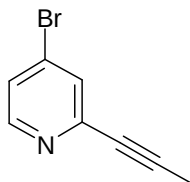
2-Cloro-4-(prop-1-ynil)piridina



Se recogieron 4-Bromo-2-cloropiridina (1.00 g, 5.20 mmol), 1-(trimetilsilil)-1-propina (0.846 mL, 5.72 mmol), yoduro de cobre(I) (99 mg, 0.52 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (90 mg, 0.08 mmol) en tolueno (14 mL) en un recipiente para microondas. Se agregó fluoruro de tetra-n-butilamonio (1M en THF) (6 mL, 6.00 mmol) y se tapó el recipiente de reacción y se calentó a 100 °C durante 20 min en un reactor de microondas. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomita, y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de EtOAc en heptano (0-50%) para proporcionar el compuesto del título (530 mg, 67% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.11 (s, 3 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.37 (d, 1 H).; MS (ES+) m/z 152 [M+H] $^+$.

10 Intermediario 33

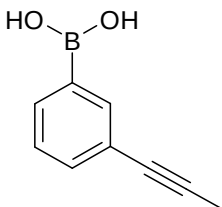
4-Bromo-2-(prop-1-inil)piridina



El compuesto del título (0.560 g, 57% de rendimiento) se preparó como se describe en el Intermediario 32 a partir de 4-bromo-2-yodopiridina (1.42 g, 5.00 mmol): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.08 (s, 3 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 8.39 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI) $^+$ m/z 196 [M+H] $^+$.

15 Intermediario 34

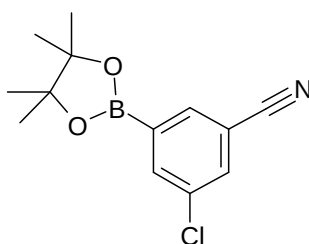
Ácido 3-(prop-1-inil)fenilborónico



Se agregó *n*-Butil litio (2.5 M en hexanos, 3.7 mL, 9.4 mmol) por goteo a una solución de 1-bromo-3-(prop-1-inil)benceno (Intermediario 31, 1.66 g, 8.51 mmol) y borato de triisopropilo (2.2 mL, 9.4 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y tolueno (15 mL) a -78 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. y se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a -78 °C, se agregó ácido clorhídrico 3 M ac. y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se basificó mediante la adición de KOH sólido. Se agregó 2-metil-tetrahidrofurano bajo agitación y el sólido que se obtuvo se recogió por filtración para proporcionar 1.0 g del compuesto del título (75% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.01 (s, 3 H), 6.92 - 7.03 (m, 1 H), 7.09 - 7.20 (m, 1 H), 7.55 - 7.79 (m, 2 H).

20 Intermediario 35

3-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

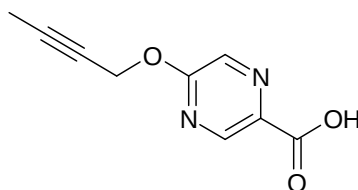


Una suspensión de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (665 mg, 2.62 mmol), 3-cloro-5-yodobenzonitrilo (345 mg, 1.31 mmol), y acetato de potasio (386 mg, 3.93 mmol) en dioxano (5 mL) se desgasificó con una corriente de argón durante un par de min. Se agregó PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (53.5 mg, 0.07 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo bajo N₂ durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar y se filtró. La torta de filtrado se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: gradiente de heptano /EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 20% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (s, 12 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.90 - 7.94 (m, 1 H), 8.19 (dd, 1 H); MS (CI) *m/z* 264 [M+H]⁺.

Nota: el producto no tiene respuesta UV pero se visualiza en TLC mediante un agente de visualización que contiene ácido fosfomolibdico y Ce(SO₄)₂.

Intermediario 36

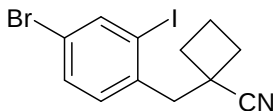
Ácido 5-(but-2-inoxi)pirazina-2-carboxílico



A una suspensión de ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (0.79 g, 5.00 mmol) en DMF (35 mL) se agregaron 2-butin-1-ol (3.74 mL, 50.0 mmol) y terc-butoxido de potasio (2.24 g, 20.0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2 M y se concentró al vacío. Una parte (400 mg) del material en bruto se repartió entre NaOH 0.5 M y una mezcla 1:1 de heptano y EtOAc. La fase acuosa se hizo levemente ácida (pH-3-4) mediante la adición de HCl 1 M. A la suspensión que se obtuvo se agregó NaCl (s) y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para proporcionar 0.11 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.84 (t, 3 H), 5.06 (q, 2 H), 8.42 (d, 1 H), 8.82 (d, 1 H), 13.38 (br. s., 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 193 [M+H]⁺.

Intermediario 37

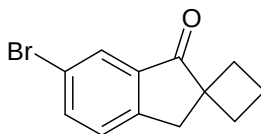
1-(4-Bromo-2-yodobencil)ciclobutanocarbonitrilo



Se agregó por goteo diisopropilamina de litio (3.34 mL, 6.68 mmol), a una solución de ciclobutanocarbonitrilo (0.417 g, 5.14 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, posteriormente se agregó lentamente por goteo una solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-yodobenceno (véase Caruso, A.; Tovar, J., D. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2227-2239, 2.51 g, 6.68 mmol) en THF (8 mL) y la reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante otras 3 h y se desactivó con agua. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: heptano/etilacetato 12:1) para proporcionar el compuesto del título (1.71 g, 89% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.08 - 2.34 (m, 4 H), 2.47 - 2.58 (m, 2 H), 3.18 - 3.23 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 8.03 (d, 1 H); GC MS (EI) *m/z* 375 M⁺.

Intermediario 38

6'-Bromoespiro[ciclobutano-1, 2'-inden]-1'(3'H)-ona

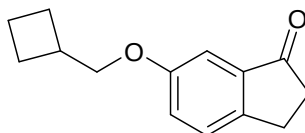


Un recipiente seco cargado con 1-(4-bromo-2-yodobencil)ciclobutanocarbonitrilo (Intermediario 37, 2.60 g, 6.91 mmol), se disolvió en THF seco (100 mL) bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se enfrió a -78 °C y se agregó por goteo terc-butilitio (1.7 M en pentano, 8.13 mL, 13.83 mmol). La reacción se agitó durante 1.5 h a -78 °C y la reacción se inactivó con MeOH (0.5 mL), seguido de ácido clorhídrico ac. (2M, 10 mL). La solución resultante se concentró para eliminar el solvente orgánico y se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄

y se concentró para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: heptano/EtOAc20:1-15:1-10:1) para proporcionar el compuesto del título (1.1 g, 63% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.97 - 2.13 (m, 3 H), 2.13 - 2.24 (m, 1 H), 2.45 - 2.60 (m, 2 H), 3.24 (s, 2 H), 7.31 (d, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.88 (d, 1 H); GC MS (EI) m/z 250 M^+ .

5 Intermediario 39

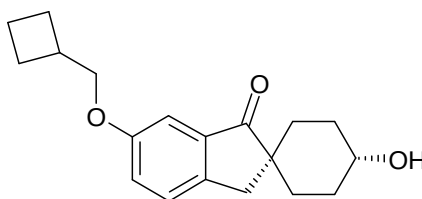
6'-(Ciclobutilmetoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona



A una solución de 6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (3 g, 20.3 mmol) en THF (140 mL) se agregaron ciclobutilmetanol (2.10 mL, 22.3 mmol), trifenilfosfina (7.97 g, 30.4 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (5.98 mL, 30.4 mmol). La mezcla se calentó hasta 45 °C y se dejó en agitación durante el fin de semana. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0-10% de EtOAc en heptano para proporcionar 2.56 g (58% de rendimiento) del compuesto del título: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.81 - 2.03 (m, 4 H), 2.11 - 2.20 (m, 2 H), 2.69 - 2.74 (m, 2 H), 2.78 (dt, 1 H), 3.04 - 3.12 (m, 2 H), 3.96 (d, 2 H), 7.17 - 7.22 (m, 2 H), 7.36 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 217 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Intermediario 40

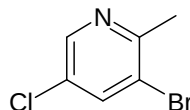
(1r,4r)-6'-(ciclobutilmetoxi)-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



Se disolvió 6'-(ciclobutilmetoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (Intermediario 39, 2.35 g, 7.88 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) y MeOH (3.19 mL, 78.76 mmol). Se agregó complejo borano-trimetilamina (1.26 g, 17.3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó de una vez monohidrato de ácido cítrico (23.2 g, 110 mmol), seguido de la adición por goteo de agua (2.84 mL, 157 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h. antes de disolverse con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 y salmuera, y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (gradiente de elución 0-50% de EtOAc en N-heptano) para proporcionar el compuesto del título (1.84 g, 78% de rendimiento, que contenía 29% de (1s,4s)-6'-(ciclobutilmetoxi)-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona). El compuesto se utilizó como tal en la siguiente etapa: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.10 (m, Isómero secundario), 1.2-1.4 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.71 (m, Isómero secundario), 1.75-1.95 (m, 6H), 2.07 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.84 (m, Isómero secundario), 3.98 (d, 2H), 4.42 (d, Isómero secundario), 4.66 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.44 (m, 1H); MS (ES+) m/z 301.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Intermediario 41

3-Bromo-5-cloro-2-metilpiridina

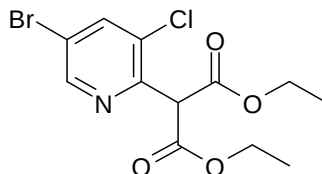


Se agregaron 2,3-Dibromo-5-cloropiridina (1.3 g, 4.70 mmol), ácido metilborónico (0.30 g, 5.01 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.50 g, 0.70 mmol) y dioxano (10 mL). Se agregó K_2CO_3 (solución 2 M ac., 7.0 mL, 14.0 mmol) y la reacción se colocó bajo atmósfera de N_2 (g). La reacción se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se agitó a 50 °C durante la noche y calentó adicionalmente a reflujo durante 1 h. Se agregó ácido metilborónico (0.14 g, 2.35 mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante 4 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través un tapón de sílice. Se agregaron EtOAc y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces más con agua. La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (12 g SiO_2 , MeOH 0-20% que contenía NH_3 0.1 M en DCM). Las fracciones que contenían producto puro se reunieron y se concentraron para producir el compuesto del título (123

mg, 13% de rendimiento): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 2.56 (s, 3 H), 8.29 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H); MS (CI) m/z 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 42

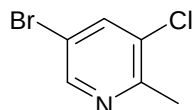
2-(5-Bromo-3-cloropiridin-2-il)malonato de dietilo



Se agregó por goteo malonato de dietilo (0.87 mL, 5.7 mmol) una suspensión de NaH (55% en aceite mineral, 0.27 g, 6.2 mmol) en DMF (6 mL) a 0 °C. El baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó bajo N_2 a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó 5-bromo-2,3-dicloropiridina (1.0 g, 4.4 mmol), y la mezcla se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar y se repartió entre agua que contenía NaCl y EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (25 g SiO_2 , gradiente heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0.8 g, 2 mmol, 52% de rendimiento) que contenía un residuo del éster malónico sin reaccionar. MS (ES+) m/z 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Una parte de este material se utilizó como tal en la etapa siguiente.

Intermediario 43

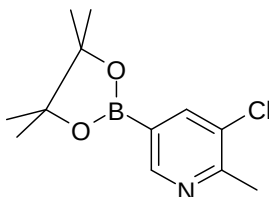
5-Bromo-3-cloro-2-metilpiridina



Una solución de 2-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)malonato de dietilo impuro (Intermediario 42, 0.41 g, 1.2 mmol) y HCl conc. ac. (3 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. Los extractos volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se coevaporó con acetonitrilo. El sólido residual (ácido mono-descarboxilado) se disolvió en dioxano (4.5 mL) y se calentó a reflujo durante la noche. Los extractos volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4 g SiO_2 , gradiente heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0.12 g, 51% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.60 (s, 3 H), 7.82 (d, 1 H), 8.46 (d, 1 H); MS (CI) m/z 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 44

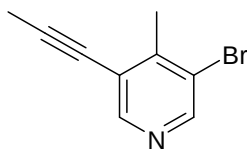
3-Cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



Una suspensión de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.836 g, 3.29 mmol), 5-bromo-3-cloro-2-metilpiridina (Intermediario 43, 0.34 g, 1.65 mmol), y acetato de potasio (0.485 g, 4.94 mmol) en dioxano (5 mL) se desgasificó con una corriente de N_2 (g) durante un par de min. Se agregó $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 (0.067 g, 0.08 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo bajo N_2 (g) durante 1.5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtrado se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (40 g SiO_2 , gradiente de elución con 0-80% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (0.44 g, rendimiento cuantitativo): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (masa correspondiente al ácido borónico).

Intermediario 45

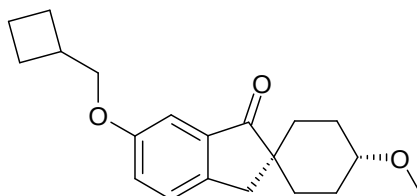
3-Bromo-4-metil-5-(prop-1-inil)piridina



Se mezclaron 3,5-dibromo-4-metilpiridina (0.50 g, 2.0 mmol), 1-(trimetilsilil)-1-propina (0.35 mL, 2.4 mmol), yoduro de cobre(I) (0.11 g, 0.60 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.023 g, 0.02 mmol) en tolueno (2 mL). La mezcla se desgasificó mediante una corriente de argón durante un par de min. Se agregó fluoruro de tetra-n-butilamonio (1 M en THF) (2.4 mL, 2.4 mmol), y la reacción se calentó bajo N₂ a 70 °C durante la noche. La mezcla se repartió entre agua que contenía NaHCO₃ ac. sat. y EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (40 g SiO₂, gradiente heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0.067 g, 16% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.15 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 4.48 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 210 [M+H]⁺.

10 Intermediario 46

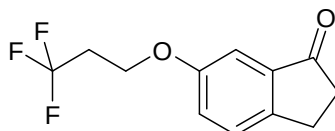
(1*r*,4*r*)-6'-(ciclobutilmetoxi)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



Se disolvió (1*r*,4*r*)-6'-(ciclobutilmetoxi)-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 40, que contenía 29% de un Isómero, 1.84 g, 6.13 mmol) en 2-Me THF (17 mL) bajo una atmósfera inerte y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó yoduro de metilo (0.498 mL, 7.96 mmol) seguido de la adición en porciones de terc-butoxido de potasio (0.962 g, 8.58 mmol). La mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 1 h. Se agregó terc-butoxido de potasio (0.962 g, 8.58 mmol) y se continuó agitando. Después de otros 30 min, se agregó una porción nueva de terc-butoxido de potasio (0.103 g, 0.92 mmol) y se continuó agitando. Después de un total de 4 h, se obtuvo la conversión total. Se agregó agua (6 mL) y salmuera (3 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (gradiente de elución de 0-50% de EtOAc en *n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título (1.480 g, 77 %). El producto contenía 29 % de (1*s*,4*s*)-6'-(ciclobutilmetoxi)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona y se utilizó como tal en la siguiente etapa: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.11 (m, Isómero secundario), 1.26 (m, 2H), 1.40 (d, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 5H), 2.0-2.1 (m, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.95 (s, Isómero secundario), 3.19 (m, 1H), 3.24 (s, Isómero secundario), 3.26 (s, 3H), 3.45 (m, Isómero secundario), 3.99 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.45 (m, 1H); MS (ES⁺) *m/z* 315.1 [M+H]⁺.

Intermediario 47

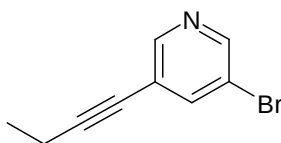
6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona



A una solución de 6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (3.0 g, 20.3 mmol) en THF (140 mL) se agregaron trietilfosfina (7.97 g, 30.4 mmol) y 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (1.963 mL, 22.27 mmol). Se agregó por goteo azodicarboxilato de diisopropilo (5.98 mL, 30.4 mmol) y se dejó la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Debido a que había quedado material de partida, se agregó por goteo 3,3,3-trifluoro-1-propanol (0.892 mL, 10.1 mmol) y se continuó agitando. Después de 30 min, la mezcla se calentó hasta 40 °C y después de 1 h, la mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-12% de EtOAc en heptano como eluyente) para proporcionar 1.08 g (22% de rendimiento) del compuesto del título (que contenía un poco de azodicarboxilato de diisopropilo): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.65 (qt, 2 H), 2.71 - 2.77 (m, 2 H), 3.05 - 3.13 (m, 2 H), 4.23 (t, 2 H), 7.17 - 7.23 (m, 2 H), 7.40 (d, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 245 [M+H]⁺.

Intermediario 48

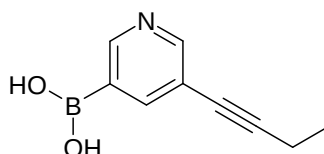
3-Bromo-5-(but-1-en-3-yn-1-yl)piridina



- Se insufló suavemente but-1-ina (g) durante 5 min a través de acetonitrilo anhidro y se enfrió en un baño de hielo-agua. La solución resultante contenía aproximadamente 170 mg de but-1-ina por mL. Se agregaron secuencialmente la solución de but-1-ina (4.57 mL, 14.36 mmol) y diisopropilamina (3.72 mL, 26.11 mmol) a una mezcla de 3,5-dibromopiridina (3.09 g, 13.06 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.458 g, 0.65 mmol) y Cul (0.249 g, 1.31 mmol) en acetonitrilo (15 mL) bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EtOAc y se pasó a través de un tapón corto de sílice. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (gradiente de elución 0-20% de EtOAc en heptano) para proporcionar 2.40 g del compuesto del título (87% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.17 (t, 4 H), 2.47 (q, 3 H), 8.11 (t, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 49

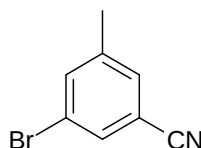
Ácido 5-(but-1-inil)piridin-3-ilborónico



- Se agregó por goteo n-BuLi (2.5 M en hexanos, 5.46 mL, 13.7 mmol) a una solución de 3-bromo-5-(but-1-inil)piridina (Intermediario 48, 2.39 g, 11.4 mmol) y borato de triisopropilo (3.15 mL, 13.65 mmol) en 2-Me THF (20 mL) a -50 °C. La mezcla se agitó durante 1.5 h mientras de mantenía la temperatura entre -50 y -40 °C. La mezcla se recogió del baño de enfriamiento y se agregó HCl 2 M ac. (12 mL, 24 mmol) seguido de agitación durante 20 min. La mezcla se diluyó con EtOAc. Se agregó NaOH ac. (2 M) hasta obtener un pH de aproximadamente 12 en la fase acuosa. Las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con NaOH diluido ac. y con agua. Las fases acuosas combinadas se lavaron con EtOAc, se acidificó hasta un pH de aproximadamente 5 mediante la adición de HCl conc. y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 1.522 g (76% de rendimiento) del compuesto del título: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.11 - 1.37 (m, 3 H), 2.26 - 2.58 (m, 2 H), 7.46 - 10.34 (m, 3 H); MS (ES+) m/z 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 50

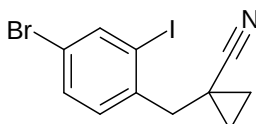
3-Bromo-5-metilbenzonitrilo



- Se calentó una mezcla de 1,3-dibromo-5-metilbenceno (1.0 g, 4.0 mmol), cobre cianuro (0.179 g, 2.00 mmol), piridina (0.323 mL, 4.00 mmol), y DMF (15 mL) a 190 °C durante 10 h en el reactor de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en una solución de H_2O (20 mL) y solución ac. de NH_3 (25-35% de NH_3 , 10 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Mg_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de elución hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0.58 g, 74% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 7.41 (s, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.60 (s, 1 H); MS (EI) m/z 195 M^+ .

Intermediario 51

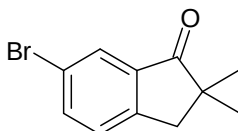
1-(4-Bromo-2-yodobencil)ciclopropanocarbonitrilo



El compuesto del título (2.1 g, 55% de rendimiento) se preparó como se describe para 1-(4-Bromo-2-yodobencil)ciclobutanocarbonitrilo (Intermediario 37) a partir de ciclopropanocarbonitrilo (1.96 mL, 26.6 mmol) y 4-bromo-1-(bromometil)-2-yodobenceno (véase Caruso, A.; Tovar, J., D. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2227-2239) (4.0 g, 10.6 mmol): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.02 - 1.07 (m, 2 H), 1.33 - 1.37 (m, 2 H), 2.98 (s, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 8.02 (d, 1 H); MS (CI) m/z 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 52

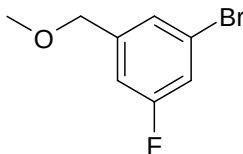
6'-Bromoespino[ciclopropano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



Un recipiente seco se cargó con 1-(4-bromo-2-yodobencil)ciclopropanocarbonitrilo (Intermediario 51, 3.29 g, 9.09 mmol) y THF seco (30 mL) y se agregó bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se enfrió a -78°C y se agregó por goteo $n\text{-BuLi}$ (2.5 M en hexanos, 7.27 mL, 18.2 mmol). La solución se dejó que alcanzara temperatura ambiente y la reacción se inactivó con MeOH (2 mL) y HCl (1M, 5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se basificó con NaHCO_3 sat y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Se agregaron HCl (1 M, 4 mL) y DCM (5 mL) y la fase orgánica se recogió. Esto se repitió dos veces. La fase acuosa se basificó con NaHCO_3 sat y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron a través de un separador de fases y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1.1 g, 51% de rendimiento): MS (CI) m/z 237 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 53

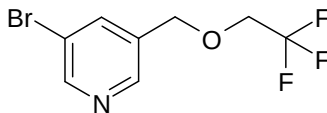
1-Bromo-3-fluoro-5-(metoximetil)benceno



Se agregó NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 245 mg, 6.12 mmol) a una solución de (3-bromo-5-fluorofenil)metanol (1.195 g, 5.83 mmol) en 2-Me THF (20 mL). Después de que se había detenido la evolución gaseosa, se agregó MeI (0.455 mL, 7.29 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregaron otra porción de NaH (50 mg, 2.1 mmol) y MeI (0.10 mL, 1.6 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 2 h. La mezcla fría se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (gradiente de 0-15% de EtOAc en heptano) para proporcionar 0.810 g (63% de rendimiento) del compuesto del título: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.30 (s, 3 H), 4.38 - 4.46 (m, 2 H), 7.18 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.44 - 7.50 (m, 1 H); MS (EI) m/z 218 M^+ .

Intermediario 54

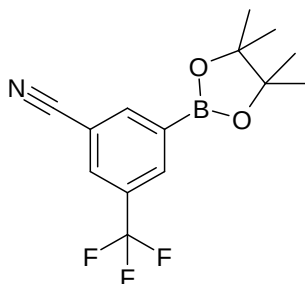
3-Bromo-5-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridina



Se agregó 2,2,2-trifluoroetanol (0.434 g, 4.34 mmol) a una suspensión de NaH (0.198 g, 4.96 mmol) en THF (10 mL). Cuando la evolución gaseosa se había detenido, se agregó una solución de (5-bromopiridin-3-il)metanosulfonato de metilo (véase WO2007/076247; 1.10 g, 4.13 mmol) en DMF. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y el solvente volátil se evaporó. La solución restante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice utilizando gradiente de elución con EtOAc en heptano para proporcionar 227 mg del compuesto del título (20% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.92 (q, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 7.87 (m, 1 H), 8.50 (m, 1 H), 8.66 (d, 1 H); MS (EI) m/z 269 M^+ .

Intermediario 55

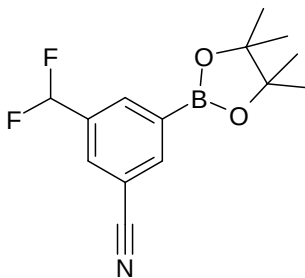
3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo



Se mezclaron 3-bromo-5-(trifluorometil)benzonitrilo (1.25 mL, 5.00 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2.54 g, 10.0 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (288 mg, 0.35 mmol), y acetato de potasio (1.47 g, 15.0 mmol) en dioxano (15 mL) en un recipiente de fondo redondo. La atmósfera se reemplazó por argón, y la mezcla se calentó hasta 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de diatomita, y la torta de filtrado se lavó con EtOAc. La solución de filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando heptano/EtOAc (70/30) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (495 mg, 33% de rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 (s, 12 H), 7.98 (m, 1 H), 8.26 (s, 2 H); MS (ES⁺) *m/z* 297 [M+H]⁺.

Intermediario 56

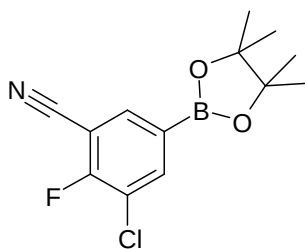
3-(Difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo



Se mezclaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (643 mg, 2.53 mmol), di-μ-metoxobis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (50.4 mg, 0.08 mmol), y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (82 mg, 0.30 mmol). La atmósfera se reemplazó por argón. Se agregó hexano (5 mL), mientras se mantuvo la atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se agregó una solución de 3-(difluorometil)benzonitrilo (776 mg, 5.07 mmol) en hexano (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando heptano/EtOAc (85/15) como eluyente para proporcionar 192 mg (13% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 (s, 12 H), 6.68 (s, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.18 - 8.22 (m, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 279 [M+H]⁺.

Intermediario 57

3-Cloro-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

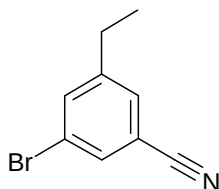


Una suspensión de 5-bromo-3-cloro-2-fluorobenzonitrilo (0.959 g, 4.09 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2.08 g, 8.18 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.234 g, 0.29 mmol), y acetato de potasio (1.20 g, 12.3 mmol) en dioxano (15 mL), se colocó en un recipiente de microondas. La mezcla se desgasificó con una corriente de argón durante un par de minutos, y la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de diatomita, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre

MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando heptano/EtOAc (70/30) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (1.22 g, rendimiento cuantitativo): GC MS (EI) *m/z* 282 M⁺.

Intermediario 58

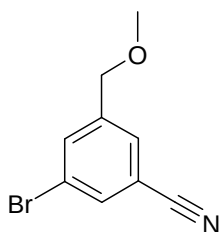
5 3-Bromo-5-etilbenzonitrilo



Una mezcla de 1,3-dibromo-5-etilbenceno (2.7 g, 10.2 mmol), cobre cianuro (0.916 g, 10.2 mmol), piridina (1.65 mL, 20.5 mmol) en DMF (15 mL) se calentó a 150 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una solución de H₂O (30 mL) y amoníaco (25% ac. Solución, 20 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó utilizando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, gradiente de elución de 0-60% de EtOAc en n-heptano. GCMS (CI) *m/z* 210 [M+1]⁺.

Intermediario 59

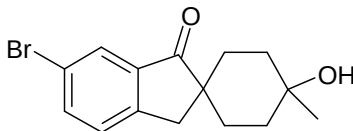
3-Bromo-5-(metoximetil)benzonitrilo



Se agregó MeOH (0.088 mL, 2.18 mmol) a una suspensión de NaH (45 mg, 1.13 mmol) en DMF (2 mL). Cuando la evolución gaseosa se detuvo, se agregó una solución de 3-bromo-5-(bromometil)benzonitrilo (véase WO2009/100169; 240 mg, 0.87 mmol) en DMF (1 mL). La reacción se inactivó mediante la adición de solución ac. sat de NH₄Cl. La mezcla se repartió entre tolueno (5 mL) y agua (3 mL). La capa de tolueno se recogió, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El producto en bruto se secó a presión reducida y se usó en la siguiente etapa: GCMS (CI) *m/z* 226 [M+H]⁺.

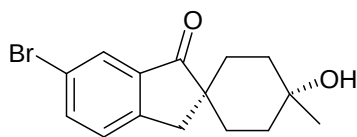
Intermediario 60

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



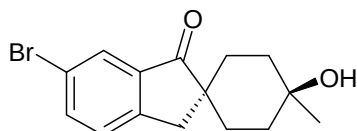
Se agregó cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 3.41 mL, 10.2 mmol), a -15 °C, y bajo Ar, a una solución de 6'-bromoespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (Intermediario 5 Método A Etapa 1, 3 g, 10.2 mmol) en THF (4 mL). La reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente y la mezcla se enfrió a -15 °C, se agregó cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 3.41 mL, 10.2 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente la reacción se inactivó con solución sat.ac. de NH₄Cl, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Los productos isoméricos se separaron utilizando un sistema SFC Berger Multigram II equipado con una columna Chiralpak AD-H (20*250 mm; 5μm) y una fase móvil que consiste de 40% de MeOH (con 0.1% de DEA) y 60% de CO₂ a una tasa de flujo de 50 mL/min para proporcionar:

Isómero 1: (1*r*,4*r*)-6'-Bromo-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'*H*)-ona, (114 mg, 11% de rendimiento) con tiempo de retención 3.9 min:



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.17 (s, 3 H), 1.48 (m, 4 H), 1.60 (m, 4 H), 2.98 (s, 2 H), 4.39 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.85 (dd, 1 H); MS (ES-) m/z 307 $[\text{M}-\text{H}]^-$, e

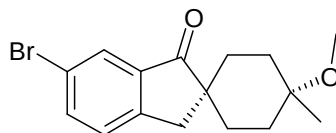
5 **Isómero 2:** (1s,4s)-6'-Bromo-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona, (164 mg, 16% de rendimiento) con tiempo de retención 9.4 min:



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.10 (d, 2 H), 1.14 (s, 3 H), 1.43 (td, 2 H), 1.56 (d, 2 H), 1.95 (td, 2 H), 2.97 (s, 2 H), 4.11 (s, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.85 (dd, 1 H); MS (ES-) m/z 307 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Intermediario 61

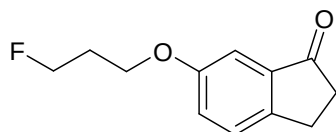
10 **(1r,4r)-6'-Bromo-4-metoxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona**



15 Se disolvieron (1r,4r)-6'-bromo-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 60, Isómero 1, 0.114 g, 0.37 mmol) y yoduro de metilo (0.046 mL, 0.74 mmol) en THF (5 mL). Se agregó terc-pentóxido de potasio (1.7 M en tolueno, 0.282 mL, 0.48 mmol) por goteo, y la mezcla se agitó a 30 min. Se agregó terc-pentóxido de potasio (1.7 M en tolueno, 0.217 mL, 0.37 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se agregó una mezcla de agua (10 mL) y EtOAc (10 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (119 mg, 87% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.19 (s, 3 H), 1.48 (br. s., 4 H), 1.53 (m, 4 H), 1.66 (m, 2 H), 1.83 (m, 2 H), 2.86 (s, 2 H), 3.17 (s, 3 H), 7.23 (d, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Intermediario 62

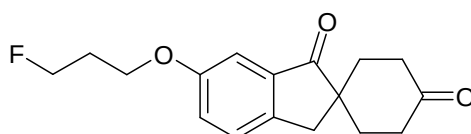
6-(3-Fluoropropoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona



25 A una solución de 6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (3.0 g, 20 mmol) en THF (140 mL) se agregaron 3-fluoropropan-1-ol (1.67 mL, 22.3 mmol), trifenilfosfina (7.97 g, 30.4 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (5.98 mL, 30.4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Se agregó más 3-fluoropropanol (0.5 mL) y la mezcla se calentó hasta 45 °C. Después de 2 h, la mezcla se concentró, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 0-20% de EtOAc en heptano como eluyente, para producir 3.42 g (81% de rendimiento) del compuesto del título: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.12 - 2.26 (m, 2 H), 2.68 - 2.76 (m, 2 H), 3.04 - 3.12 (m, 2 H), 4.14 (t, 2 H), 4.61 (t, 1 H), 4.70 (t, 1 H), 7.17 - 7.22 (m, 2 H), 7.38 (d, 1 H); MS (EI) m/z 208 M^+ .

30 Intermediario 63

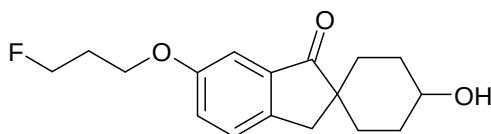
6'-(3-Fluoropropoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona



Una mezcla de 6-(3-fluoropropoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (Intermediario 62, 3.42 g, 16.4 mmol) y acrilato de metilo (3.26 mL, 36.1 mmol) en 2-Me THF (15 mL) se enfrió a 0 °C. Se agregó terc-butoxido de potasio (2.21 g, 19.71 mmol) en porciones. Después de agitarse durante 1 h a temperatura ambiente, se agregaron agua (22.5 mL) y KOH (0.921 g, 16.4 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4.5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3.14 g (66% de rendimiento) del compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.82 - 1.91 (m, 2 H), 2.13 - 2.27 (m, 4 H), 2.41 - 2.52 (m, 2 H), 2.70 (dt, 2 H), 3.16 (s, 2 H), 4.11 - 4.17 (m, 2 H), 4.60 (t, 1 H), 4.72 (t, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 2 H), 7.39 (dd, 1 H); MS (ES+) *m/z* 291 [M+H]⁺.

Intermediario 64

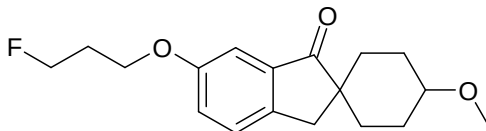
6'-(3-Fluoropropoxi)-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



Se disolvieron 6'-(3-fluoropropoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (Intermediario 63, 3.14 g, 10.8 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) y MeOH (4.38 mL, 108 mmol). Se agregó complejo borano-trimetilamina (1.74 g, 23.8 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. Se agregó de una vez monohidrato de ácido cítrico (31.8 g, 151 mmol) seguido de la adición por goteo de agua (3.90 mL, 216 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h antes de disolverse con agua y se extrajo con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto se purificó utilizando gel de sílice cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de MeOH (0-10%) en DCM para proporcionar 1.94 (61% de rendimiento) del compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: MS (ES+) *m/z* 307 [M+H]⁺.

Intermediario 65

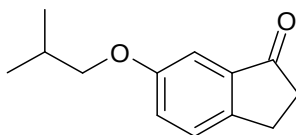
6'-(3-Fluoropropoxi)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



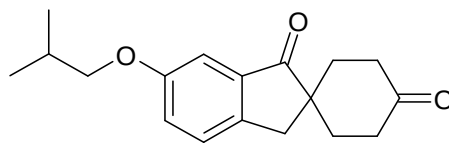
Se disolvió 6'-(3-fluoropropoxi)-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 64, 1.94 g, 6.64 mmol) en tetrahidrofurano (35 mL) bajo argón y se enfrió a 0 °C. Se agregó en porciones terc-butoxido de potasio (2.23 g, 19.9 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Se agregó yoduro de metilo (0.83 mL, 13.3 mmol). El baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (200 mL) y la solución resultante se repartió entre adicional agua (200 mL) y EtOAc (400 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto se aisló utilizando cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de EtOAc (0-50%) en heptano para proporcionar 0.611 g (30% de rendimiento) del compuesto del título: MS (ES+) *m/z* 307 [M+H]⁺.

Intermediario 66

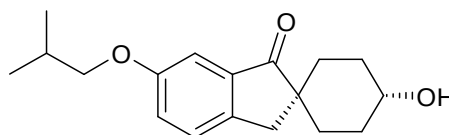
6-Isobutoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona



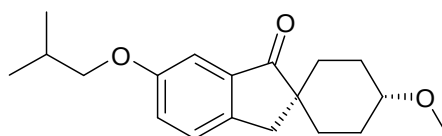
A una mezcla de 6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (5.0 g, 33.8 mmol) en DMF (170 mL) se agregó K₂CO₃ (9.33 g, 67.5 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (5.50 mL, 50.6 mmol). La mezcla anaranjada resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se calentó hasta 60 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 0-20% de EtOAc en heptano como eluyente proporcionó 4.98 g (72% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.03 (d, 6 H), 2.10 (dt, 1 H), 2.69 - 2.75 (m, 2 H), 3.04 - 3.11 (m, 2 H), 3.75 (d, 2 H), 7.17 - 7.22 (m, 2 H), 7.37 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 205 [M+H]⁺.

Intermediario 67**6'-Isobutoxispiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona**

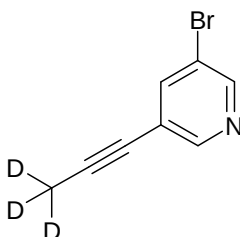
El compuesto del título (3.02 g, 72% de rendimiento) se preparó utilizando el Método descrito para el Intermediario 63 a partir de 6-isobutoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (Intermediario 66, 3.0 g, 14.7 mmol) y acrilato de metilo (2.92 mL, 32.3 mmol): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.04 (m, 8 H) 1.86 (m, 2 H) 2.11 (dt, 1 H) 2.21 (m, 2 H) 2.47 (m, 3 H) 2.70 (m, 2 H) 3.15 (s, 2 H) 3.76 (m, 3 H) 7.20 (m, 1 H) 7.25 (m, 1 H) 7.38 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 68**(1r,4r)-4-Hidroxi-6'-isobutoxispiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona**

El compuesto del título (1.20 g, 40% de rendimiento, que contenía 5% de otro Isómero) se preparó utilizando el Método descrito para 6'-(3-fluoropropoxi)-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 64) a partir de 6'-isobutoxispiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (Intermediario 67, 3.02 g, 10.6 mmol) y complejo borano-trimetilamina (1.69 g, 23.2 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 0-100% de EtOAc en heptano como eluyente: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (d, J = 6.82 Hz, 7 H), 1.38 - 1.52 (m, 5 H), 1.76 - 1.87 (m, 2 H), 2.02 - 2.16 (m, 4 H), 2.97 (s, 2 H), 3.70 - 3.82 (m, 4 H), 7.17 (d, J = 2.53 Hz, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.34 (dd, J = 8.34, 0.51 Hz, 1 H); MS (ES+) m/z 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 69**(1r,4r)-6'-Isobutoxi-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona**

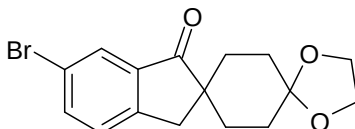
Se disolvió (1r,4r)-4-hidroxi-6'-isobutoxispiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 68, 1.2 g, 4.16 mmol) en 2-Me THF (12 mL) bajo una atmósfera inerte, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó yoduro de metilo (0.338 mL, 5.41 mmol) seguido de la adición en porciones de terc-butoxido de potasio (0.654 g, 5.83 mmol). La mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 1 h. Se agregó terc-butoxido de potasio (0.233 g, 2.08 mmol) y se continuó agitando. Después de otros 30 min, se agregó una porción nueva de terc-butoxido de potasio (0.070 g, 0.62 mmol) y se continuó agitando. Después de un total de 4 h, se obtuvo la conversión total y se agregaron agua (6 mL) y salmuera (3 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 1.23 g (98% de rendimiento) del compuesto del título: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.03 (d, 6 H) 1.38 (m, 2 H) 1.50 (dt, 2 H) 1.78 (m, 2 H) 2.09 (m, 1 H) 2.15 (m, 2 H) 2.96 (s, 2 H) 3.27 (m, 1 H) 3.41 (s, 3 H) 3.75 (d, 2 H) 7.17 (d, 1 H) 7.21 (m, 1 H) 7.34 (dd, 1 H). MS (ES+) m/z 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 70**3-Bromo-5-[($^2\text{H}_3$)prop-1-in-1-il]piridina**

Se agregó por goteo n-BuLi (2.5 M en hexanos, 0.44 mL, 1.10 mmol), bajo Ar y a 0 °C, a una solución de 3-bromo-5-etinilpiridina (véase WO2005/094822, 200 mg, 1.10 mmol) en THF (2 mL). La mezcla se agitó durante 1 h. Se agregó yodometano-d3 (0.56 mL, 1.32 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio solución (ac. sat., 2 mL) y se extrajo con DCM (15 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gradiente de elución de 0-30% de EtOAc en n-heptano para proporcionar el compuesto del título (77 mg, 35% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.84 (t, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 199 [M+H]⁺.

Intermediario 71

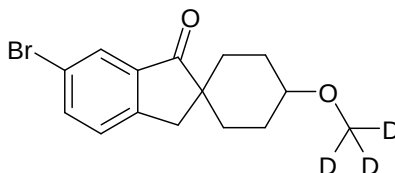
6'-Bromodiespiro[1,3-dioxolano-2,1'-ciclohexano-4',2''-inden]-1''(3''H)-ona



Se calentaron etano-1,2-diol (0.968 mL, 17.4 mmol), 6'-bromoespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (Intermediario 5 Método A Etapa 1, 5.09 g, 17.4 mmol) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (0.165 g, 0.87 mmol) en tolueno (100 mL), a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente antes de transferirse a un embudo separador y se lavó con NaHCO₃ (sat. ac.). La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. El sólido que se formó se filtró y el filtrado se concentró. El residuo de filtrado se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. Se formó más sólido que se recogió por filtración. Este proceso se repitió tres veces más hasta que no se formó más sólido. Los sólidos combinados se secaron durante la noche al vacío para proporcionar 3.76 g del compuesto del título. La fase orgánica restante se concentró para proporcionar 1.9 g del compuesto del título. La combinación de los sólidos proporcionó el compuesto del título (5.66 g, 97% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.50 (dt, 2 H) 1.66 - 1.74 (m, 2 H) 1.92 (dt, 2 H) 2.06 (td, 2 H) 3.01 (s, 2 H) 3.97 - 4.03 (m, 4 H) 7.34 (d, 1 H) 7.70 (dd, 1 H) 7.89 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 337 [M+H]⁺.

Intermediario 72

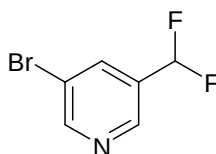
6'-Bromo-4-[(²H₃)metiloxi]espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



Se disolvió 6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 5 Etapa 2, 3 g, 10.2 mmol) (proporción 64:36 de isómeros (1*r*,4*r*) y (1*s*,4*s*)) en 2-Me THF (30 mL) bajo una atmósfera inerte y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó yodometano-d3 (0.633 mL, 10.1 mmol) seguido de la adición en porciones de terc-butoxido de potasio (1.60 g, 14.2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó terc-butoxido de potasio (0.456 g, 4.07 mmol) y se continuó agitando. Después de otros 30 min, se agregó terc-butoxido de potasio (0.342 g, 3.05 mmol) y se continuó agitando. Después de un total de 4 h, se agregaron agua y salmuera. Las fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 0-15% de EtOAc en heptano como eluyente proporcionó 1.66 g (52% de rendimiento) del compuesto del título como una mezcla de isómeros (1*r*,4*r*) principal y (1*s*,4*s*) secundario. Isómero principal: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.20 - 1.28 (m, 1 H), 1.32 - 1.43 (m, 1 H), 1.48 - 1.64 (m, 3 H), 1.77 (td, 1 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H), 2.12 - 2.20 (m, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 3.23 - 3.32 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 1 H), 7.87 - 7.90 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 312 [M+H]⁺.

Intermediario 73

3-Bromo-5-(difluorometil)piridina

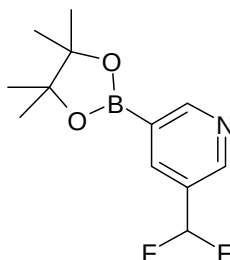


Se disolvió 5-bromonicotinaldehído (5.0 g, 26.9 mmol) en DCM (25 mL). La atmósfera se reemplazó con argón, y se agregó trifluoruro de dietilaminosulfuro (4.29 mL, 32.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 21 °C durante 2 h. La

reacción se inactivó con 15 mL NaHCO₃ sat, las fases se separaron y la capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando heptano/EtOAc 90/10 como eluyente para proporcionar el compuesto del título (3.66 g, 65% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.15 (t, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H); MS (EI) *m/z* 207 M⁺.

Intermediario 74

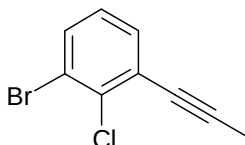
3-(Difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



Una suspensión de 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (8.95 g, 35.2 mmol), 3-bromo-5-(difluorometil)piridina (Intermediario 73, 3.67 g, 17.6 mmol), acetato de potasio (5.19 g, 52.9 mmol) en dioxano (70 mL) se desgasificó con una corriente de argón durante un par de min. Se agregó PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (0.179 g, 0.22 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo bajo N₂ durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar y se filtró. La torta de filtrado se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, gradiente de elución con EtOAc en *n*-heptano. El compuesto del título (2.0 g) que aún contenía algunas impurezas se utilizó como tal en la siguiente etapa: MS (EI) *m/z* 207 M⁺.

Intermediario 75

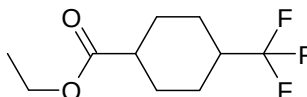
1-Bromo-2-cloro-3-(prop-1-inil)benceno



A un recipiente para microondas se agregaron 1,3-dibromo-2-clorobenceno (780 mg, 2.89 mmol), trimetil(prop-1-inil)silano (0.645 mL, 4.33 mmol), cobre yoduro (28 mg, 0.14 mmol), PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (118 mg, 0.14 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 8.66 mL, 8.66 mmol), diisopropilamina (1.23 mL, 8.66 mmol) y DMF anhidro (5 mL). El recipiente se tapó y se purgó con argón y la mezcla se irradió a 100 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM tres veces, se secó en un separador de fases y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100% heptanos como eluyente) para proporcionar 146 mg (22% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.13 (s, 3 H) 7.24 (t, *J*=7.88 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J*=7.57, 1.26 Hz, 1 H) 7.74 (dd, *J*=8.04, 1.42 Hz, 1 H); MS (CI) *m/z* 231 [M+H]⁺.

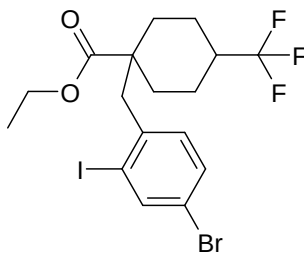
Intermediario 76

4-(Trifluorometil)ciclohexanocarboxilato

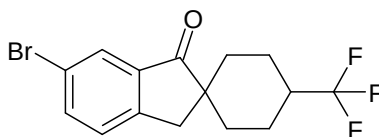


Se disolvió ácido 4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxílico (5.00 g, 25.5 mmol) en tolueno (100 mL) y se agregó ácido sulfúrico (0.014 mL, 0.25 mmol). La mezcla de reacción se hizo reaccionar bajo condiciones Dean-Stark durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con NaHCO₃ sat. ac., la capa orgánica se lavó con salmuera, y se concentró al vacío lo que proporcionó el compuesto del título (5.64 g, 99 % de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.96 (d, 1 H) 1.19 - 1.30 (m, 2 H) 1.38 - 1.50 (m, 3 H) 1.83 (d, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.91 - 3.12 (m, 3 H) 3.20 (s, 3 H) 6.55 (br. s., 2 H) 6.89 (d, 1 H) 7.01 - 7.26 (m, 1 H) 7.43 (d, 1 H) 7.60 (dd, 1 H) 8.01 (d, 2 H) 8.22 (s, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 449 [M+H]⁺ y (ES⁻) *m/z* 447 [M-H]⁻.

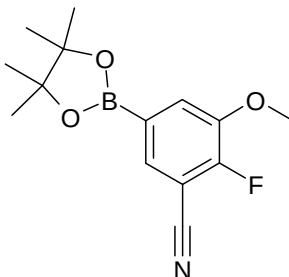
Intermediario 77

1-(4-Bromo-2-yodobencil)-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxilato de etilo

Se disolvió 4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxilato de etilo (Intermediario 76, 1.492 g, 6.65 mmol) en THF (25 mL). La atmósfera se reemplazó con argón y la solución se enfrió a -78 °C. Se agregó diisopropilamina de litio (1.8 M en THF/heptano/etilbenceno) (4.07 mL, 7.32 mmol), mientras se mantenía la temperatura a -78 °C. La solución se agitó durante 30 min a -78 °C. Se agregó 4-bromo-1-(bromometil)-2-yodobenceno (véase Caruso, A.; Tovar, J., D. J. *Org. Chem.* **2011**, 76, 2227-2239, 2.50 g, 6.65 mmol) en THF (25 mL) mediante una jeringa. Se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente, mientras se agitaba durante 2 h. Se agregó agua (10 mL) a la mezcla de reacción, seguido de EtOAc (40 mL). Las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: heptano/EtOAc 95/5) para proporcionar el compuesto del título (2.41 g, 69% de rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 - 1.27 (m, 3 H) 1.29 - 1.43 (m, 4 H) 1.82 - 1.90 (m, 2 H) 1.82 - 1.90 (m, 3 H) 1.97 (br. s., 2 H) 2.28 - 2.36 (m, 3 H) 3.01 (s, 3 H) 4.18 (q, 3 H) 6.91 (m, 1 H) 7.38 (m, 1 H) 7.99 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 520 [M+H]⁺.

Intermediario 78**6'-Bromo-4-(trifluorometil)espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona**

Se disolvió 1-(4-bromo-2-yodobencil)-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxilato de etilo (Intermediario 77, 2.41 g, 4.64 mmol) en THF (40 mL). La atmósfera se reemplazó con argón, y la solución se enfrió a -78 °C. Se agregó por goteo cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio (1.3 M en THF) (2.86 mL, 3.71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, mientras se agitaba durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl sat., se agregó salmuera y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (columna XBridge C18 (10µm, 50 x 250mm) con un gradiente de 50-100% de MeCN) en (95% de NH₄OAc 0.05M en agua MilliQ y 5% de MeCN) durante 15 min a una tasa de flujo de 100 mL/min. La purificación proporcionó el compuesto del título (0.849 g, 52% de rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.51 - 1.61 (m, 3 H) 1.75 - 1.84 (m, 2 H) 1.97 (m, 2 H) 2.18 (m, 2 H) 2.90 (s, 2 H) 7.29 (dd, 1 H) 7.69 (dd, 1 H) 7.84 (d, 1 H); MS (ES+) 346 [M+H]⁺.

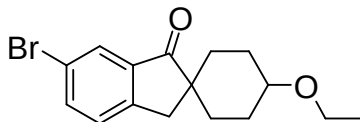
Intermediario 79**2-Fluoro-3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo**

Un recipiente que contenía 2-fluoro-3-metoxibenzonitrilo (302 mg, 2.00 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (8 mg, 0.03 mmol) y bis(pinacolato)diboro (254 mg, 1.0 mmol) se insufló con argón, y se cargó con hexano (6 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se concentró y el producto en bruto se purificó en una columna de sílice (0-50% EtOAc/n-heptano)

para proporcionar el compuesto del título (362 mg con 73% de pureza de conformidad con el HPLC): ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.63 - 7.55 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 1.31 (s, 12 H); MS (EI) m/z 277 M^+ .

Intermediario 80

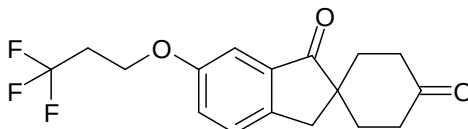
6'-Bromo-4-etoxispiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



Se disolvieron 6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona como un 2:1 mezcla del isómeros (Intermediario 5 Etapa 2, 10.4 g, 34.1 mmol) y yoduro de etilo (3.6 mL, 44.3 mmol) en 2-MeTHF (100 mL) bajo N_2 . Se agregó KOt-Bu (7.65 g, 68.2 mmol) en porciones a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua (40 mL) y salmuera (25 mL) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 5 min. La mezcla se diluyó con salmuera y 2-Me-THF hasta que se formaron dos capas. Las fases se separaron. Se agregó carbón activado a la capa orgánica que se agitó durante 10 min. Se agregó tierra de diatomeas y la mezcla se agitó adicionalmente durante 5 min. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice y tierra de diatomita, que se lavó con heptano/EtOAc 7:3. El filtrado se concentró. La secuencia de filtrado se repitió, para producir 4.0 g (36% de rendimiento) del compuesto del título (como una mezcla 2:1 de isómeros): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm 1.22 (t, 3 H), 1.32 - 1.45 (m, 2 H), 1.45 - 1.52 (m, 2 H), 1.77 (dt, 2 H), 2.07 - 2.16 (m, 2 H), 2.98 (s, 2 H), 3.30 - 3.40 (m, 1 H), 3.57 (q, 2 H), 7.34 (d, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.87 (d, 1 H).

Intermediario 81

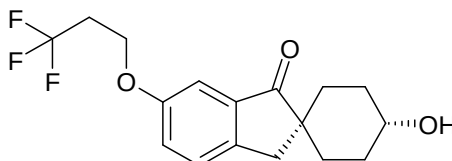
6'-(3,3,3-Trifluoropropoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona



El compuesto del título (854 mg, 58% de rendimiento) se preparó utilizando el Método descrito para el Intermediario 63 a partir de 6'-(3,3,3-trifluoropropoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (Intermediario 47, 1.08 g, 4.42 mmol) y acrilato de metilo (878 μL , 9.73 mmol): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.82 - 1.92 (m, 2 H), 2.17 - 2.27 (m, 2 H), 2.42 - 2.53 (m, 2 H), 2.60 - 2.75 (m, 4 H), 3.14 - 3.20 (m, 2 H), 4.22 - 4.27 (m, 2 H), 7.19 - 7.22 (m, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.41 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 82

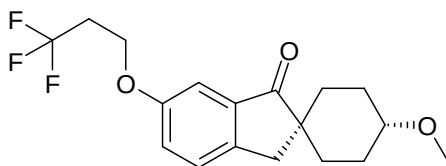
(1r,4r)-4-Hidroxi-6'-(3,3,3-trifluoropropoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



El compuesto del título (357 mg, 51% de rendimiento, que contenía 16% de otro Isómero) se preparó utilizando el Método descrito para el Intermediario 64 a partir de 6'-(3,3,3-trifluoropropoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (Intermediario 81, 689 mg, 2.11 mmol) y complejo borano-trimetilamina (339 mg, 4.65 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 0-100% de EtOAc en heptano como eluyente: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.40 - 1.52 (m, 4 H), 1.82 (td, 2 H), 2.03 - 2.13 (m, 2 H), 2.65 (qt, 2 H), 2.99 (s, 2 H), 3.73 - 3.82 (m, 1 H), 4.23 (t, 2 H), 7.16 - 7.20 (m, 1 H), 7.22 (dd, 1 H), 7.38 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 83

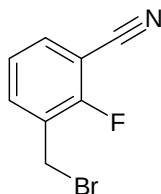
((1r,4r)-4-Metoxi-6'-(3,3,3-trifluoropropoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



Se disolvió (1r,4r)-4-Hidroxi-6'-(3,3,3-trifluoropropoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 82, 357 mg, 1.09 mmol) en 2-Me THF (7 mL) bajo una atmósfera inerte, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó yoduro de metilo (88 µL, 1.41 mmol) seguido de la adición en porciones de terc-butóxido de potasio (171 mg, 1.52 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Quedó algo de alcohol por lo que se agregó más terc-butóxido de potasio (61 mg, 0.54 mmol) y se continuó agitando. Después de 30 min, se agregaron agua y salmuera. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 0-25% de EtOAc en heptano como eluyente proporcionó 201 mg (54% de rendimiento) del compuesto del título (que contenía 11% de otro isómero): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.32 - 1.44 (m, 2 H), 1.51 (d, 2 H), 1.78 (td, 2 H), 2.12 - 2.21 (m, 2 H), 2.59 - 2.70 (m, 2 H), 2.97 (s, 2 H), 3.24 - 3.32 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 4.23 (t, 2 H), 7.16 - 7.23 (m, 2 H), 7.37 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 343 [M+H]⁺.

Intermediario 84

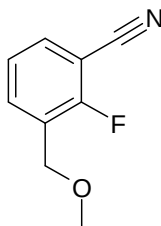
3-(Bromometil)-2-fluorobenzonitrilo



Se agregó NBS (1.729 g, 9.71 mmol) a una solución de 2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (1.25 g, 9.25 mmol) en acetonitrilo (25 mL). La mezcla que se obtuvo se sometió a reflujo, y se agregó anhídrido peroxibenzoico (0.045 g, 0.18 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de EtOAc en heptano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (1.39 g, 70% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.75 (s, 2 H) 7.43 (t, 1 H) 7.93 (t, 2 H); MS (EI) *m/z* 213 M⁺.

Intermediario 85

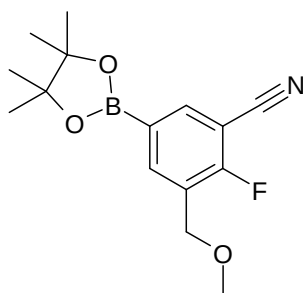
2-Fluoro-3-(metoximetil)benzonitrilo



Se disolvió 3-(bromometil)-2-fluorobenzonitrilo (Intermediario 84, 1.39 g, 6.49 mmol) en MeOH (10 mL) y se agregó sodio metóxido (1.238 mL, 6.49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Esta mezcla se concentró y se repartió entre agua y EtOAc. Se separó la capa orgánica y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando EtOAc/heptano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0.900 g, 84% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.32 (s, 3 H) 4.52 (br. s, 2 H) 7.42 (t, 1 H) 7.77 - 7.84 (m, 1 H) 7.86 - 7.92 (m, 1 H); MS (EI) *m/z* 166 M⁺.

Intermediario 86

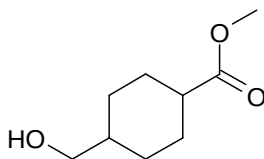
2-Fluoro-3-(metoximetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo



Se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.15 g, 4.53 mmol), di-μ-metoxobis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (45 mg, 0.07 mmol), y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (72.9 mg, 0.27 mmol) a un recipiente de reacción. La atmósfera se reemplazó con argón. Se agregó hexano (10 mL), mientras se mantuvo la atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. El color de la mezcla de reacción se tornó rojo. Se agregó una solución de 2-fluoro-3-(metoximetil)benzonitrilo (Intermediario 85, 748 mg, 4.53 mmol) en hexano (10 mL), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un sistema de elución EtOAc/heptano para proporcionar 254 mg (19% de rendimiento) del compuesto del título: MS (EI) *m/z* 291 M⁺.

Intermediario 87

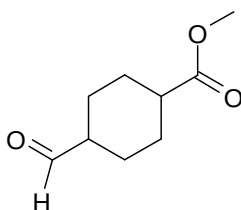
4-(Hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de metilo



A una solución de ácido 4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (5.44 g, 29.2 mmol) en THF seco a -78 °C, se agregó complejo borano-metil sulfuro (19.0 mL, 38.0 mmol) por goteo durante 20 min. La mezcla se agitó durante 3 h y se dejó que lentamente alcanzara temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó una vez con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (4.80 g, 95% de rendimiento) como una mezcla de dos diastereoisómeros: MS (EI) *m/z* 172 M⁺.

Intermediario 88

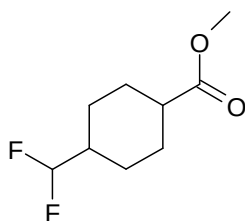
4-Formilciclohexanocarboxilato de metilo



A una solución de 4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de metilo (Intermediario 87, 4.08 g, 23.7 mmol) en DCM se agregó NaHCO₃ (9.95 g, 118 mmol), seguido de periodinano Dess-Martin (12.1 g, 28.4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. Se agregó Et₂O (60 mL) seguido de una solución ac. de NaHCO₃ (1 M, 60 mL) y una solución 20% ac. de tiosulfato de sodio (40 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (4.0g, 99% de rendimiento): MS (EI) *m/z* 170 M⁺.

Intermediario 89

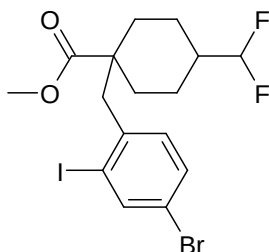
4-(Difluorometil)ciclohexanocarboxilato de metilo



Se disolvió 4-formilciclohexanocarboxilato de metilo (Intermediario 88, 4.0 g, 23.5 mmol) en DCM seco (80 mL). Se agregó trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-sulfuro (3.42 mL, 25.9 mmol) por goteo durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h. Se agregó agua (40 mL) por goteo y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min. La fase orgánica se separó de la fase acuosa con un separador de fases y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (4.28 g, 95% de rendimiento): MS (CI) m/z 193 $[M+H]^+$.

Intermediario 90

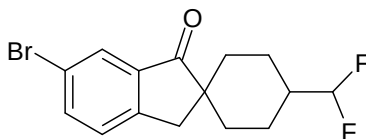
1-(4-Bromo-2-yodobencil)-4-(difluorometil)ciclohexanocarboxilato de metilo



Se disolvió 4-(difluorometil)ciclohexanocarboxilato de metilo (Intermediario 89, 2.46 g, 12.8 mmol) en THF (25 mL). La atmósfera se reemplazó por N_2 (g), y la solución se enfrió a $-78^\circ C$. Se agregó diisopropilamina de litio (1.8M en THF/heptano/etilbenceno) (8.51 mL, 15.3 mmol), mientras se mantenía la temperatura a $-78^\circ C$. La solución se agitó durante 60 min a $-78^\circ C$. Una solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-yodobenceno (véase Caruso, A.; Tovar, J., D. J. *Org. Chem.* **2011**, 76, 2227-2239, 4.8 g, 12.8 mmol) en THF (5.0 mL) se agregó mediante una jeringa. La reacción se eliminó del baño de enfriamiento, y se dejó que alcanzara temperatura ambiente, mientras se agitaba durante 2.5 h. Se agregó agua (30 mL), seguido de DCM (30 mL). La capa orgánica se recogió y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, (0-100% de EtOAc en heptanos, 220 g SiO_2) para proporcionar el compuesto del título (3.29 g, 53% de rendimiento): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.11 - 1.20 (m, 2 H), 1.39 (td, 2 H), 1.67 - 1.80 (m, 3 H), 2.30 (d, 2 H), 3.01 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 5.49 (d, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.99 (d, 1 H), MS (CI) m/z 487 $[M+H]^+$.

Intermediario 91

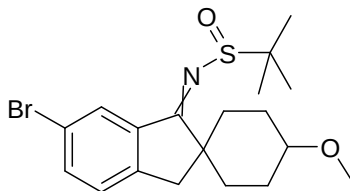
6'-Bromo-4-(difluorometil)espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-ona



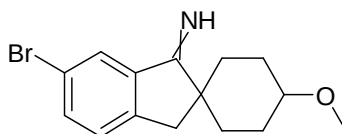
Se disolvió 1-(4-bromo-2-yodobencil)-4-(difluorometil)ciclohexanocarboxilato de metilo (Intermediario 90, 2.3 g, 4.72 mmol) en THF (30 mL). La atmósfera se reemplazó por N_2 (g), y la solución se enfrió a $-20^\circ C$. Se agregó por goteo cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio (1.3M en THF, 4.00 mL, 5.19 mmol) durante una h. La mezcla de reacción se agitó a $-20^\circ C$ durante 40 min. La mezcla de reacción se eliminó del baño de enfriamiento, y se dejó calentar a temperatura ambiente, mientras se agitaba durante 1.5 h. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se calentó a $40^\circ C$ durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se desactivó con NH_4Cl sat.. La mezcla resultante se agitó durante la noche. La capa orgánica se recogió y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-10% de EtOAc en heptano) seguido de cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (0.562 g, 24% de rendimiento): 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.46 - 1.65 (m, 4 H), 1.75 - 1.96 (m, 5 H), 2.93 (s, 2 H), 6.00 (dt, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.83 (dd, 1 H).

Ejemplo 19

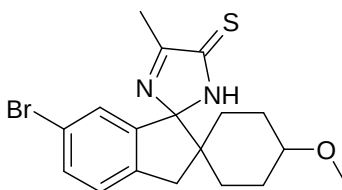
6'-Bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina

Método A**Etapla 1: (N-(5'-Bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfonamida)**

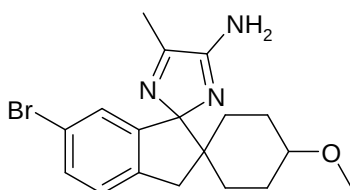
5 Se disolvieron 6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-ona (Intermediario 5 Método A Etapa 3, mezcla del isómeros, 1.14 g, 3.69 mmol), 2-metilpropano-2-sulfonamida (0.670 g, 5.53 mmol) y etóxido de titanio (1.519 mL, 7.37 mmol) en 2-Me THF (8 mL) y calentó a reflujo durante 26 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente EtOAc (80 mL) y se agregó NaHCO₃ (sat, 15 mL) bajo agitación. La mezcla se dejó reposar sin agitación durante 15 min. La fase orgánica se recogió por filtración, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía ultrarrápida con un gradiente de 0 - 20% de EtOAc en n-heptano proporcionó el compuesto del título (1.00 g, 66% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN, señales para el isómero principal) δ ppm 0.85 - 0.91 (m, 1 H), 1.27 (s, 9 H), 1.25-1.86 (multipletes, 5 H), 2.01 - 2.10 (m, 2 H), 3.02 (br. s, 2 H), 3.18 - 3.26 (m, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 7.37 (d, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 8.59 (br. s., 1 H), MS (ES+) *m/z* 413 [M+H]⁺.

Etapla 2: 6'-Bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-imina

15 A una solución de N-(5'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Ejemplo 19 Etapa 1, mezcla del isómeros, 2 g, 4.85 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (25 mL) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (12.12 mL, 48.50 mmol). Un precipitado blanco se formó inmediatamente y la mezcla brumosa resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 90 min. Se agregó Et₂O (30 mL) y el sólido se filtró y se lavó con Et₂O. El sólido se repartió entre DCM (40 mL) y NaHCO₃ sat. ac. (40 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se concentró. El compuesto bruto del título (1.41 g) se utilizó directamente en la siguiente etapa. MS (EI) *m/z* 307 M⁺.

Etapla 3: 6'-Bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4'''(3''H)-tiona

25 Se disolvieron 6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-imina (Ejemplo 19 Etapa 2, 1.41 g, 4.57 mmol) y 2-oxopropanotioamida (Intermediario 2, 1.42 g, 13.7 mmol) en MeOH seco (30 mL) y la solución resultante se calentó a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 15 h, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se había formado un precipitado que se filtró y se secó al vacío, para producir el compuesto del título (1.16 g, 64% de rendimiento) como una mezcla de isómeros. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.18 (m, 4 H), 1.47 (m, 2 H), 1.87 (m, 2 H), 2.27 (m, 3 H), 3.03 (m, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 6.98 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 394 [M+H]⁺.

Etapla 4: 6'-Bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4'''-amina

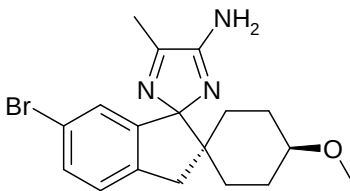
Se recogió 6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-tiona (Ejemplo 19 Etapa 3, 0.936 g, 2.38 mmol) en amoníaco (7M en MeOH, 10 mL, 70.00 mmol) y la mezcla resultante se insufló con argón y calentó en el reactor de microondas a 120 °C durante 1 h. El solvente se evaporó. Se agregó amoníaco (7M en MeOH, 6 mL, 42 mmol) y la reacción se insufló con argón y se calentó nuevamente utilizando un MW durante 60 min a 120 °C. El solvente se evaporó y se agregó amoníaco (7M en MeOH, 10 mL, 70 mmol). La reacción se insufló con argón y calentó utilizando un MW durante 2 h a 120 °C. El solvente se evaporó y se agregó amoníaco (7M en MeOH, 15 mL, 105 mmol) y la reacción se calentó nuevamente durante 2 h a 120 °C. El solvente se evaporó y se agregó amoníaco (7M en MeOH, 15 mL, 105 mmol) y la reacción se calentó nuevamente durante 2 h a 120 °C. El solvente se evaporó y se agregó amoníaco (7M en MeOH, 20 mL, 140 mmol). La reacción se calentó nuevamente utilizando un MW durante 1 h a 120 °C. El solvente se evaporó y el residuo resultante se recogió en DCM (60 mL) y salmuera (x2) y se vertió en un separador de fases. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0.736 g, 82% de rendimiento) como una mezcla de isómeros: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.09 (td, 1 H), 1.27 - 1.49 (m, 3 H), 1.62 - 1.74 (m, 2 H), 1.93 - 2.01 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 3.04 - 3.18 (m, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 6.90 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.38 (dd, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 376 [M+H]⁺.

15 Separación de los isómeros de 6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina

Se purificó 6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Etapa 4, 80 mg, 0.21 mmol) utilizando cromatografía preparativa (sistema Waters FractionLynx equipado con una columna XBridge® Prep C8 10µm OBD™ 19 x 250mm y una columna centinela; XTerra® Prep MS C8 10µm Cartucho 19 x 10mm. Un gradiente lineal de 35-70% de MeOH en 0.2% de NH₃ en agua MilliQ se aplicó una tasa de flujo de 20mL/min) para proporcionar:

Mezcla isomérica 1

(1s,4s)-6'-Bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (el primero a eluir, isómero secundario, 2.0 mg, 2.5% de rendimiento):

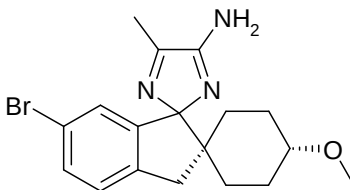


¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 1.15 - 1.25 (m, 2 H), 1.36 (td, 1 H), 1.45 - 1.59 (m, 2 H), 1.63 - 1.74 (m, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.98 - 3.06 (dd, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.32 (t, 1 H), 5.19 - 5.39 (m, 2 H), 6.75 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H); MS (ES+) *m/z* 378 [M+H]⁺.

y

30 Mezcla isomérica 2

(1r,4r)-6'-Bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (el segundo a eluir, isómero principal, rendimiento no determinado):

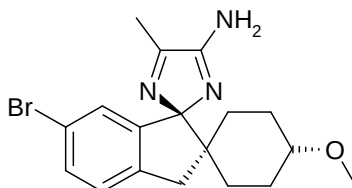


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.09 (td, 3.47 Hz, 1 H), 1.27 - 1.49 (m, 3 H), 1.62 - 1.74 (m, 2 H), 1.93 - 2.01 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 3.04 - 3.18 (m, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 6.90 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.38 (dd, 1.73 Hz, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 378 [M+H]⁺.

Separación de los isómeros de (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina

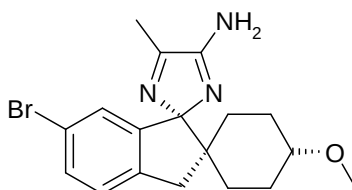
Los isómeros de mezcla isomérica 2 se separaron utilizando SFC Berger Multigram II, con una columna LuxC4; 4.6*250 mm; 5µm, y una fase móvil que consiste de MeOH 15% (que contenía 0.1% de DEA) y 85% de CO₂ a una tasa de flujo de 50 mL/min para proporcionar:

Isómero 1: (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-Bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (9 mg, 11% de rendimiento) con tiempo de retención 6.1 min:



¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 1.05 (dd, 1 H), 1.23 (dt, 2 H), 1.39 (d, 1 H), 1.49 (ddd, 2 H), 1.81 - 1.89 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.94 - 3.10 (m, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 5.32 (br. s., 2 H), 6.75 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 378 [M+H]⁺; e

Isómero 2: (1*r*,1'*S*,4*S*)-6'-Bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (15 mg, 19% de rendimiento) con tiempo de retención 9.5 min:



¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 1.00 - 1.09 (m, 1 H), 1.17 - 1.31 (m, 2 H), 1.39 (td, 1 H), 1.50 (ddd, 2 H), 1.86 (dt, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.94 - 3.10 (m, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 5.32 (br. s., 2 H), 6.76 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 378 [M+H]⁺.

Separación de los isómeros de (1*s*,4*s*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina

Se purificó 1.7 g de una mezcla que contenía (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (principal) y (1*s*,4*s*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (secundario) mediante cromatografía preparativa utilizando las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18; 50*300 mm; 10μm, Fase móvil: 20-60% de MeCN en NH₃ 0.1% ac. durante 20 min, tasa de flujo: 120 mL/min. El isómero secundario que se obtuvo (equivalente a la mezcla isomérica 1 anterior) con tiempo de retención 15 min, se separó en sus isómeros mediante SFC preparativa utilizando el siguiente sistema: sistema Berger Multigram II SFC, Columna: Chiralcel OD-H; 20*250 mm; 5μm, Fase móvil: 10% de MeOH (que contenía 0.1% de DEA) / 90% de CO₂, Tasa de flujo: 50 mL/min que resulta en:

Isómero 3 con configuración absoluta indeterminada (77 mg, 5% de rendimiento) con tiempo de retención 6.5 min:

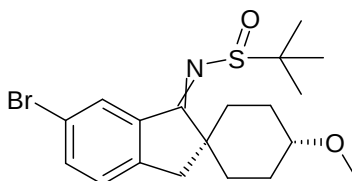
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05 - 1.17 (m, 2 H), 1.24 (td, 1 H), 1.36 - 1.54 (m, 2 H), 1.57 - 1.74 (m, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.85 - 3.07 (m, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 3.29 (br. s., 1 H), 6.58 (s, 2 H), 6.63 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.33 (dd, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 376 [M+H]⁺, e

Isómero 4 con configuración absoluta indeterminada (64 mg, 4% de rendimiento) con tiempo de retención 12 min:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05 - 1.17 (m, 2 H), 1.24 (td, 1 H), 1.36 - 1.55 (m, 2 H), 1.57 - 1.74 (m, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.85 - 3.06 (m, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 3.29 (br. s., 1 H), 6.58 (s, 2 H), 6.63 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.33 (dd, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 376 [M+H]⁺.

Método B

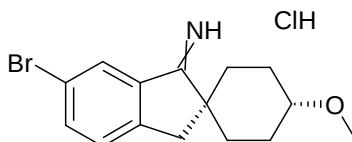
Etapas 1: N-((1*r*,4*r*)-5'-Bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfonamida



Se calentaron (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-ona (Intermediario 5 Método B Etapa 3, 31 g, 100 mmol), 2-metilpropano-2-sulfonamida (15.8 g, 130 mmol), 2-metil-tetrahidrofurano (200 mL) y etóxido de titanio (41.3 mL, 200 mmol) hasta 100 °C para proporcionar un azeótropo a 74 °C. La destilación azeotrópica

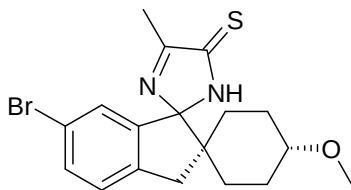
continuó durante 8 h y posteriormente la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La destilación azeotrópica continuó durante 8 h adicionales y posteriormente la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó 2-Me THF adicional para proporcionar la concentración original de la mezcla. Se preparó una solución de ácido sulfúrico (11.14 mL, 200.5 mmol) y Na₂SO₄ (35.6 g, 250 mmol) en agua (150 mL). La mezcla de reacción se agregó durante 20 min a 4/5 del volumen de la solución ácida. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con la solución ácida restante, seguido de acetato de amonio (15.46 g, 200.5 mmol) en agua (75 mL) y agua (75 mL). La fase orgánica se concentró y se secó al vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (40.8 g, 99% de rendimiento): MS (ES+) *m/z* 412 [M+H]⁺.

Etapla 2: Hidrocloruro de (1r,4r)-6'-Bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina



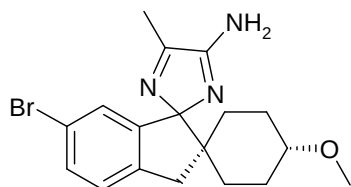
Se agregó por goteo HCl (2 M en Et₂O, 99 mL, 197 mmol) durante 5 min a N-((1r,4r)-5'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Ejemplo 19 Etapa 1, 40.8 g, 98.9 mmol) disuelta en Et₂O (30 mL) y DCM (30 mL). La mezcla se agitó durante 60 min antes de filtrarse. La torta de filtrado se lavó con Et₂O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (31.3 g, 92% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.28 (m, 2 H) 1.70 (d, 2 H) 2.04 (m, 4 H) 3.17 (s, 2 H) 3.23 (m, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 7.61 (d, 1 H) 8.04 (dd, 1 H) 8.81 (s, 1 H); MS (EI) *m/z* 307 M⁺.

Etapla 3: (1r,4r)-6'-Bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-inden-1',2'-imidazol]-4''(3''H)-tiona



Se repartió hidrocloruro de (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina (Ejemplo 19 Etapa 2, 95 g, 200 mmol) (que contenía 30% de hidrocloruro de (1s,4s)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina) entre DCM (600 mL) y NaOH 2 M ac. (400 mL). La fase orgánica se concentró y se agregó 2-propanol (200 mL) y la mezcla se concentró. Se calentó el (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina, ortoformato de trimetilo resultante (66 mL, 602 mmol) y 2-propanol (300 mL) hasta 80 °C. Se agregó 2-oxopropanotioamida (51.5 g, 500 mmol) en 2-propanol (250 mL) durante 40 min mientras se mantuvo la temperatura por encima de los 65 °C. La reacción se agitó a 75 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a ~ 1/2 del volumen y se dejó a 0 °C durante la noche. Un sólido se formó que se filtró, y se secó en un vacío a 40 °C durante 3 h para proporcionar el compuesto del título (61.24 g, 78% de rendimiento, que contenía 14% de (1s,4s)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-inden-1',2'-imidazol]-4''(3''H)-tiona): MS (EI) *m/z* 392 M⁺.

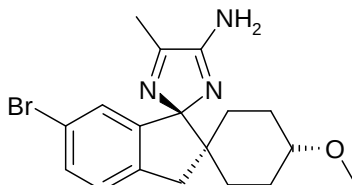
Etapla 4: (1r,4r)-6'-Bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina



Se colocó (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-tiona (Ejemplo 19 Etapa 3, 22.7 g, 57.7 mmol) y amoníaco (7 M en MeOH, 180 mL, 1.26 mol) en un reactor a presión y calentó hasta 74 °C durante la noche. El residuo se dejó que alcanzara temperatura ambiente y la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre ácido cítrico 2 M (400 mL) y EtOAc (400 mL). Se filtró cualquier material insoluble y se determinó que había material de partida sin reaccionar. La fase orgánica (org 1) se concentró al vacío para proporcionar material de partida adicional sin reaccionar. A la fase acuosa se agregó EtOAc (300 mL) y se agregó 50% de NaOH hasta un pH ~12, y la mezcla se agitó durante 10 min. La fase orgánica resultante (org 2) se guardó. Se combinaron el residuo de org 1, y el sólido que se filtró y se suspendió en amoníaco (7 M en MeOH, 180 mL, 1.26 mmol) y se colocó en un reactor a presión y se calentó 100 °C durante la noche. La solución que se obtuvo se concentró al vacío. El residuo se repartió entre ácido cítrico 2 M (300 mL) y EtOAc (300 mL). A la fase acuosa se agregó EtOAc (300 mL) y se agregó 50% de NaOH hasta un pH ~12, y la mezcla se agitó durante 10 min. La fase

orgánica se combinó con org 2 anterior. Se agregó carbón activado a la fase orgánica y la mezcla se agitó durante 30 min antes de filtrarse a través de tierra de diatomita. La fase orgánica se concentró y se secó al vacío durante la noche para proporcionar un sólido. Al sólido se agregó éter diisopropilo (125 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y el sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título (equivalente al Ejemplo 19 mezcla isomérica 2 anterior) (15 g, 69% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.93 (m, 1 H) 1.1-1.25 (m, 2 H) 1.35-1.45 (m, 3 H) 1.81 (br. d, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.87-3.03 (m, 3 H) 3.18 (s, 3 H) 6.59 (br. s., 2 H), 6.64 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H); ES+) m/z 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 5: (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-Bromo-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1',2"-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina

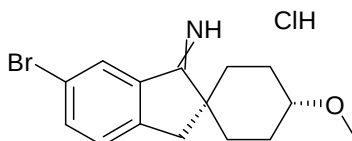


A un recipiente de fondo redondo de 1 L se agregó (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 61 g, 162 mmol), EtOH (99.5%, 600 mL) y agua (60 mL) para proporcionar una mezcla homogénea que se calentó hasta 70 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura elevada seguido de la adición de ácido D(+)-10-canforsulfónico (18.8 g, 81.0 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h y se dejó que alcanzara 20 °C durante 2 h seguido de agitación a 20 °C durante 12 h. La mezcla se filtró para proporcionar un sólido que se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 10 h para proporcionar el compuesto del título como una sal D(+)-10-canforsulfónico (37 g; 37% de rendimiento). La proporción enantiomérica se determinó mediante el análisis en un sistema SFC Berger Analytix equipado con una columna Chiralpak AD-H (4.6*250 mm; 5 μ m) y una fase móvil que consiste de 10% de MeOH (que contenía 0.1% de DEA) y 90% de CO₂ a una tasa de flujo de 3 mL/min. El primer pico con tiempo de retención 3.68 min (área 2.5%) correspondiente a (1*r*,1'*S*,4*S*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina, equivalente al Isómero 2. El segundo pico con tiempo de retención 4.58 min (área 97.5%) correspondiente al compuesto del título (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1',2"-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina, equivalente a Isómero 1.

La liberación del compuesto del título de la sal se llevó a cabo mediante la agitación de la sal del ácido canforsulfónico (0.32 g, 0.53 mmol) suspendida en diclorometano (4 mL) con una solución acuosa (4 mL) de KOH (0.32g, 5.7 mmol) a temperatura ambiente durante 30 min. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío para proporcionar compuesto del título cuantitativamente con un exceso enantiomérico de 95% (que se determinó como el anterior).

Método C

Hidrocloreto de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'*H*)-imina

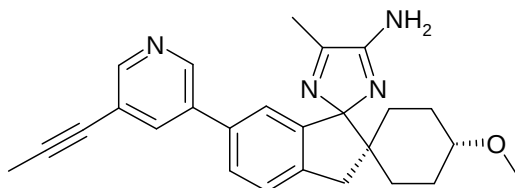


Se hizo reaccionar (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'*H*)-ona (Intermediario 5 Etapa 3 Método C, 19.20 g a 91% ensayo NMR, 56.5 mmol) con 2-metilpropano-2-sulfinamida (8.90 g, 73.5 mmol) mediante calentamiento con etóxido de titanio (IV) (24 mL, 115 mmol) y 2-metil-tetrahidrofurano (44 mL) a aproximadamente 82 °C. Se destilaron tres porciones del disolvente (aproximadamente 26 mL por porción) después de 0.5 h, 7.5 h y 8 h de períodos de calentamiento respectivamente y se agregó más 2-metil-tetrahidrofurano (26 mL por porción, tres porciones) después de completar cada destilación. Se destiló una porción adicional del disolvente (aproximadamente 26 mL) después de 17.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (52.5 mL) y se agregó gradualmente a una solución (92 mL, 113 g) que se preparó a partir de Na₂SO₄ (17.9% p/p), agua (72.2% p/p) y ácido sulfúrico (9.9% p/p) durante aproximadamente 4 min. Se usó DCM (52.5 mL) para lavar el recipiente de reacción y el embudo de adición y se agregó al recipiente de elaboración. Después de la separación de las capas, la fase orgánica se lavó con una mezcla de agua (17.5 mL) y una solución (18.5 mL, 23 g) que se preparó a partir de Na₂SO₄ (17.9% p/p), agua (72.2% p/p) y ácido sulfúrico (9.9% p/p). La mezcla se agitó con Na₂SO₄ (8.75 g) durante aproximadamente 6 h. La suspensión se filtró y la torta de filtrado se lavó con DCM (17.5 mL). Los filtrados combinados se concentraron mediante la destilación del disolvente (aproximadamente 108 mL). Se agregó DCM adicional (52.5 mL) y se destiló el mismo volumen del disolvente (52.5 mL). La solución seca se enfrió a aproximadamente 20 °C y se diluyó con DCM (17.5 mL) y EtOH (8.7 mL). Se agregó gradualmente HCl (2 M en Et₂O) (34 mL, 68 mmol), durante aproximadamente 20 min. La suspensión resultante se mantuvo a

aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 45 min antes de filtrar. La torta de filtrado se lavó con una solución (17.5 mL por porción, tres porciones) que se preparó a partir de volúmenes iguales de DCM y Et₂O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título que contenía aproximadamente 4% de otro isómero (17.41 g a 88% p/p ensayo NMR, 44.4 mmol, 79% de rendimiento) (se detectó DCM residual a 6.8% p/p y cloruro de amonio 2.9% p/p en el ensayo NMR): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 2 H), 1.70 (d, 2 H), 1.98 (m, 2 H), 2.10 (m, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 3.23 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 7.61 (d, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 12.90 (br s, 2 H).

Ejemplo 20a

(1*r*,4*r*)-4-Metoxi-5''-metil-6'-(5-prop-1-in-1-ilpiridin-3-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina



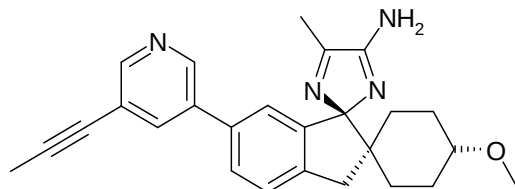
Método A

Se mezclaron ácido 5-(prop-1-yn-1-yl)piridin-3-ilborónico (Intermediario 15, 0.044 g, 0.27 mmol), (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método A Etapa 4, 0.085 g, 0.23 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (9.29 mg, 0.01 mmol), K₂CO₃ (2M ac., 1.355 mL, 0.68 mmol) y 2-metil-tetrahidrofurano (0.5 mL) y calentó hasta 100 °C utilizando un MW durante 2x30 min. Se agregaron 2-metil-tetrahidrofurano (5 mL) y H₂O (5 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DCM y se lavó con H₂O. La fase orgánica se separó a través de un separador de fases y se secó al vacío. El producto en bruto se purificó con cromatografía preparativa. El disolvente se evaporó y la fase H₂O se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó a través de un separador de fases y se secó para proporcionar el compuesto del título (0.033 g, 36% de rendimiento), ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 1.04 - 1.13 (m, 1 H), 1.23 - 1.35 (m, 2 H), 1.44 (td, 1 H), 1.50 - 1.58 (m, 2 H), 1.84 - 1.91 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 3.00 (ddd, 1 H), 3.08 (d, 1 H), 3.16 (d, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 5.25 (br. s., 2 H), 6.88 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.85 (t, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), MS (MM-ES+APCI)+*m/z* 413 [M+H]⁺.

Separación de los isómeros de (1*r*,4*r*)-4-metoxi-5''-metil-6'-(5-prop-1-in-1-ilpiridin-3-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina

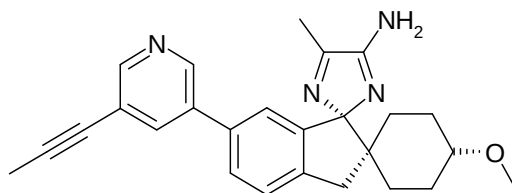
Se purificó (1*r*,4*r*)-4-Metoxi-5''-metil-6'-(5-prop-1-in-1-ilpiridin-3-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 20a, 0.144 g, 0.35 mmol) utilizando cromatografía preparativa (SFC Berger Multigram II, Columna: Chiralcel OD-H; 20*250 mm; 5μm, Fase móvil: 30% de MeOH (que contenía 0.1% de DEA); 70% de CO₂, Flujo: 50 mL/min, número total de inyecciones: 4). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el MeOH se evaporó para proporcionar:

Isómero 1: (1*r*,1'*R*,4*R*)-4-metoxi-5''-metil-6'-(5-prop-1-in-1-ilpiridin-3-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (49 mg, 34% de rendimiento) con tiempo de retención 2.5 min:



¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 1.07 - 1.17 (m, 1 H), 1.23 - 1.39 (m, 2 H), 1.47 (td, 1 H), 1.57 (ddq, 2 H), 1.86 - 1.94 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.98 - 3.07 (m, 1 H), 3.11 (d, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 5.30 (br. s., 2 H), 6.91 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.88 (t, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.67 (d, 1 H), MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 413.2 [M+H]⁺; e

Isómero 2: (1*r*,1'*S*,4*S*)-4-metoxi-5''-metil-6'-(5-prop-1-in-1-ilpiridin-3-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (50 mg, 35% de rendimiento) con tiempo de retención 6.6 min:

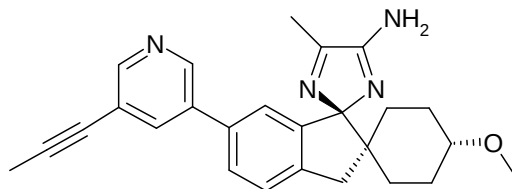


¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 1.02 - 1.13 (m, 1 H), 1.20 - 1.35 (m, 2 H), 1.44 (d, 1 H), 1.54 (ddd, 2 H), 1.84 - 1.91 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 3.00 (tt, 1 H), 3.08 (d, 1 H), 3.16 (d, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 5.26 (br. s., 2 H), 6.88 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.84 (t, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), MS (MM-ES+APCI)⁺ *m/z* 413.2 [M+H]⁺.

Método B

Un recipiente se cargó con (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 7.5 g, 19.9 mmol), ácido 5-(prop-1-inil)piridin-3-ilborónico (Intermediario 15, 3.37 g, 20.9 mmol), K₂CO₃ ac. 2.0 M (29.9 mL, 59.8 mmol), y 2-metil-tetrahidrofurano (40 mL). El recipiente se purgó al vacío y la atmósfera se reemplazó con argón. Se agregaron tetracloropaladato de sodio (II) (0.147 g, 0.50 mmol) y sulfonato de 3-(di-terc-butil fosfonio) propano (0.267 g, 1.00 mmol) y el contenido se calentaron a reflujo durante un período de 16 h. El contenido se enfrió a 30 °C y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 2-metil-tetrahidrofurano (2 x 10 mL), posteriormente los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y se trataron con carbón activado (2.0 g). La mezcla se filtró por tierra de diatomita, y se lavó con 2-metil-tetrahidrofurano (20 mL). El filtrado se concentró a una volumen de aproximadamente 50 mL, posteriormente se agregó agua (300 µL), y el contenido se agitó vigorosamente y se agregó material para promover la cristalización. El producto comenzó a cristalizarse y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, posteriormente 30 min. a 0-5 °C en un baño de hielo antes de enfriarse. La torta de filtrado se lavó con 10 mL de 2-metil-tetrahidrofurano frío y se secó en el horno de vacío a 45 °C para proporcionar el compuesto racémico del título (5.2 g, 12.6 mmol, 63% de rendimiento): MS (ES⁺) *m/z* 413 [M+H]⁺.

(1r,1'R,4R)-4-Metoxi-5''-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (isómero 1)



Método C

Una solución de (1r,4r)-4-metoxi-5''-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 20a Método B, 4.85 g, 11.76 mmol) y EtOH (75 mL) se agitó a 55 °C. Se agregó una solución de ácido (+)-di-p-toluoil-D-tartárico (2.271 g, 5.88 mmol) en EtOH (20 mL) y se continuó agitando. Después de 2 min. un precipitado comenzó a formarse. La mezcla se agitó durante 2 h antes de enfriarse lentamente a 30 °C y se agitó durante 16 h adicionales. El calentamiento se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con EtOH frío (45 mL). El sólido se secó en el horno de vacío a 45 °C durante 5 h, posteriormente el material se cargó a un recipiente y se agregaron DCM (50 mL) y solución de NaOH 2.0 M ac. (20 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con 10 mL DCM. La fase orgánica se concentró al vacío hasta obtener un residuo y se agregó 20 mL de EtOH. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente mientras se agregó agua (15 mL) lentamente al recipiente. Un precipitado comenzó a formarse lentamente, y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. Se agregó agua adicional (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró. La torta de filtrado se lavó con agua (15 mL) y se secó en un horno de vacío a 45 °C durante un período de 16 h para proporcionar el compuesto del título (1.78 g, 36% de rendimiento): MS (ES⁺) *m/z* 413 [M+H]⁺. Este material es equivalente al Ejemplo 20a, isómero 1 anterior.

Método D

A un recipiente de fondo redondo de 500 mL se agregó (1r, 1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-inden-1',2''-imidazol]-4''-amina como la sal del ácido D(+)-10-canforsulfónico (Ejemplo 19 Método B Etapa 5, 25.4 g, 41.7 mmol), KOH 2 M ac. (100 mL) y 2-metil-tetrahidrofurano (150 mL). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente luego de lo cual la mezcla se transfirió a un embudo separador y se dejó reposar. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con K₂CO₃ 2 M ac. (100 mL). La fase orgánica se transfirió a un recipiente de fondo redondo de 500 mL seguido de la adición de ácido 5-(prop-1-inil)piridin-3-il-

ilborónico (Intermediario 15, 6.72 g, 41.74 mmol), K_2CO_3 (2.0 M, 62.6 mL, 125.21 mmol). La mezcla se desgasificó mediante el insuflación de Ar a través de la solución durante 5 min. A la mezcla se agregó tetracloropaladato de sodio(II) (0.307 g, 1.04 mmol) y sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (0.560 g, 2.09 mmol) seguido del calentamiento de la mezcla a reflujo (80 °C) durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 2-Me-THF (2x100 mL). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y se trataron con carbón activado. La mezcla se filtró por tierra de diatomeas y la torta de filtrado se lavó con 2-Me-THF (2x20 mL), y el filtrado se concentró para proporcionar 17.7 g que se combinaron con 2.8 g de otras realizaciones. El material se disolvió en 2-Me-THF bajo calentamiento y se colocó en sílice (~500 g). La elución con 2-Me-THF/ Et_3N (100:0-97.5:2.5) proporcionó el producto. El disolvente se evaporó, posteriormente se co-evaporó con EtOH (absoluto, 250 mL) para proporcionar (9.1 g, 53% de rendimiento). La sal-HCl se preparó para purificar el producto adicionalmente. El producto se disolvió en CH_2Cl_2 (125 mL) bajo calentamiento suave, se agregó HCl en Et_2O (~15 mL) en Et_2O (100 mL), seguido de la adición de Et_2O (~300 mL) para proporcionar un precipitado que se filtró y se lavó con Et_2O para proporcionar la sal-HCl. Se agregaron CH_2Cl_2 y NaOH 2 M ac. y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró y se co-evaporó con MeOH. El sólido que se formó se secó durante la noche en un horno de vacío a 45 °C para proporcionar el compuesto del título (7.4 g, 43% de rendimiento): 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.97 (d, 1 H) 1.12 - 1.30 (m, 2 H) 1.37 - 1.51 (m, 3 H) 1.83 (d, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.89 - 3.12 (m, 3 H) 3.20 (s, 3 H) 6.54 (s, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 7.54 (d, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.51 (d, 1 H) 8.67 (d, 1 H); HRMS-TOF (ES+) m/z 413.2338 $[M+H]^+$ (calculado 413.2341); de pureza enantiomérica >99.5%; Intensidad NMR 97.8±0.6% (no incluye agua).

ENSAYOS BIOLÓGICOS

El nivel de actividad de los compuestos se evaluó mediante los siguientes métodos:

Ensayo TR-FRET

La enzima β -secretasa utilizada en TR-FRET se prepara como se indica a continuación:

El ADNc para la parte soluble de la β -secretasa humana (AA 1 – AA 460) se clonó utilizando el vector de expresión ASP2-Fc10-1-IRES-GFP-neoK mamífero. El gen se fusionó con el dominio Fc de IgG1 (marcador de afinidad) y se clonó establemente en células HEK 293. sBACE-Fc se almacenó a -80 °C en tampón Tris, pH 9.2 y tiene una pureza del 40%.

La enzima (forma truncada) se diluyó a 6 μ g/mL (básica 1.3 mg/mL) y el sustrato (Europium) CEVNLDAEFK(Qsy7) a 200 nM (básica 120 μ M) en tampón de reacción (NaAcetato, chaps, triton x-100, EDTA pH4.5). Los sistemas robóticos Biomek FX y Velocity 11 se utilizaron para manejar todos los líquidos y se mantuvieron las soluciones de enzima y sustrato en hielo hasta que se colocaron en el sistema robótico. Se agregó enzima (9 μ L) a la placa y se agregó 1 μ L de compuesto en dimetilsulfóxido, se mezcló y se preincubó durante 10 minutos. Se agregó sustrato (10 μ L), se mezcló y la reacción continuó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de solución de inactivación (7 μ L, NaAcetato, pH 9). La fluorescencia del producto se midió en un lector de placas Victor II con largo de onda de excitación de 340nm y un largo de onda de emisión de 615nm. El ensayo se realizó en una placa Costar de 384 pocillos de fondo redondo, bajo volumen y no adherente (Corning #3676). La concentración final de la enzima fue 2.7 μ g/ml; la concentración final de sustrato fue 100 nM (K_m de ~250 nM). El control dimetilsulfóxido, en lugar del compuesto de prueba, definió el nivel de actividad al 100% y la actividad al 0% se definió pocillos que carecían de enzima (reemplazados con tampón de reacción). Un inhibidor de control también se utilizó en los ensayos de respuesta a la dosis y tuvieron un IC50 de ~150 nM.

Ensayo de TR-FRET diluido

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

Ensayo de liberación de sAPP β

Las células SH-SY5Y se cultivaron en DMEM /F-12 con Glutamax, 10% de FCS y 1% de non-aminoácidos esenciales y criopreservaron y almacenaron a -140 °C a una concentración de 7.5-9.5x10⁶ células por recipiente. Se descongelaron las células y se sembraron a una concentración de aproximadamente 10000 células/pocillo en DMEM /F-12 con Glutamax, 10% de FCS y 1% de aminoácidos no esenciales a una placa tratada con tejido 384-pocillo, 100 μ L células suspendidas/pocillo. Las placas de células se incubaron durante 7-24 h a 37 °C, 5% de CO₂. Se retiró el medio celular, seguido de la adición de 30 μ L de compuesto diluido en DMEM /F-12 con Glutamax, 10% de FCS, 1% de aminoácidos no esenciales y 1% de PeSt a una concentración final de 1% de DMSO. Los compuestos se incubaron con las células durante 17 h (durante la noche) a 37 °C, 5% de CO₂. Se utilizaron placas de descubrimiento en meso escala (MSD) para detectar la liberación de sAPP β . Las placas de MSD sAPP β se bloquearon en un 1% de BSA en tampón de lavado Tris (40 μ L/pocillo) durante 1 h en un agitador a temperatura ambiente y se lavaron 1 vez en tampón de lavado Tris (40 μ L/pocillo). Se transfirieron 20 μ L de medio a las microplacas MSD sAPP β prebloqueadas y lavadas y se utilizaron placas celulares en ensayo de ATP para medir la citotoxicidad. Las placas MSD se incubaron con agitación a temperatura ambiente durante 2 h y se descartaron los

medios. Se agregaron 10 μ L de anticuerpo de detección (1 nM) por pocillo seguido de incubación con agitación a temperatura ambiente durante 2 h y se descartaron. Se agregaron 40 μ L de tampón de Read por pocillo y las placas se leyeron en un SECTOR Imager.

Ensayo de ATP

- 5 Como se indicó en el ensayo de liberación de sAPP β , después de transferir 20 μ L de medio de las placas celulares para la detección de sAPP β , las placas se utilizaron para analizar la citotoxicidad utilizando el equipo de citotoxicidad /proliferación celular ViaLightTM Plus de Cambrex BioScience, que mide la ATP celular total. El ensayo se realizó de conformidad con el protocolo del fabricante. De manera concisa, se agregaron 10 μ L de reactivo de lisis celular por pocillo. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 10 min. Dos minutos después de la adición de 25
- 10 μ L de reactivo de ATP ViaLightTM Plus reconstituido, la luminiscencia se midió en un contador de marcadores múltiples Wallac Victor2 1420. El umbral de Tox es una señal inferior al 75% del control.

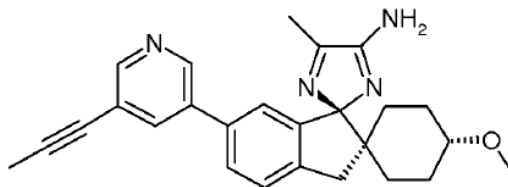
Resultados

- 15 Los valores IC₅₀ típicos para los compuestos de ejemplo incluyendo las realizaciones de la presente invención están en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100,000 nM. Los datos biológicos de los compuestos finales ejemplificados se proporcionan en la Tabla 2.

Ejemplo	IC ₅₀ en ensayo TR-FRET (nM)	IC ₅₀ en ensayo de liberación de sAPP β (nM)	Ejemplo	IC ₅₀ en ensayo TR-FRET (nM)	IC ₅₀ en ensayo de liberación de sAPP β (nM)
20a	2.2a	0.28	20a isómero 1	0.57a	0.10
20a isómero 2	7720	-	20b	2.3a	0.78

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es (1r,1'r,4R)-4-metoxi-5''-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazo]-4''-amina:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de esto
2. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como un medicamento.
4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, para el uso en un método para tratar o prevenir una patología relacionada con A β , donde dicha patología relacionada con A β es síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con el deterioro cognitivo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), mal de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con el mal de Alzheimer, neurodegeneración asociada con el mal de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con el mal de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.
- 15 5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de conformidad con la reivindicación 4, donde dicha patología relacionada con A β es mal de Alzheimer.
- 20 6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en el que dicho uso está en combinación con al menos un agente de mejora cognitiva, agente de mejora cognitiva de la memoria o inhibidor de la colina esterasa.