(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 739 433**

(51) Int. CI.:

A61K 31/085 (2006.01)
C07C 255/54 (2006.01)
C07D 213/85 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2014 PCT/US2014/054375**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2015 WO15035223**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2014 E 14842085 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3043784**

(54) Título: **Aril éteres y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

09.09.2013 US 201361875674 P
11.04.2014 US 201461978421 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.01.2020

(73) Titular/es:

PELOTON THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
2330 Inwood Road, Suite 226
Dallas, TX 75235-7323, US

(72) Inventor/es:

DIXON, DARRYL DAVID;
GRINA, JONAS;
JOSEY, JOHN A.;
RIZZI, JAMES P.;
SCHLACHTER, STEPHEN T.;
WALLACE, ELI M.;
WANG, BIN;
WEHN, PAUL;
XU, RUI y
YANG, HANBIAO

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Aril éteres y usos de los mismos

La presente invención se financió por medio de una subvención del Cancer Prevention Research Institute de Texas (Subvención número R1009).

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad respecto de las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos con n.º de serie 61/875.674, presentada el 9 de septiembre de 2013 y 61/978.421, presentada el 11 de abril de 2014.

La hipoxia intratumoral es una fuerza impulsora en la progresión del cáncer y está estrechamente relacionada con un mal pronóstico del paciente y la resistencia a la quimioterapia y al tratamiento con radiación. El progreso en las últimas décadas en el mapeo de los mecanismos moleculares que permiten la adaptación celular a la privación crónica de oxígeno ha intensificado el interés en la identificación de medicamentos que bloquean de manera efectiva la vía de respuesta hipóxica en los tumores. Los factores inducibles por la hipoxia (HIF-1α y HIF-2α) son factores de transcripción que juegan un papel central en esta vía y por lo tanto representan dianas atractivas para la intervención terapéutica. La vida media de las proteínas HIF-α está estrechamente regulada por el estado oxidativo dentro de la célula. En condiciones normóxicas, se hidroxilan restos de prolina específicos en las proteínas HIF por medio de las prolil-hidroxilasas (PHD) específicas para HIF sensibles al oxígeno. La proteína von Hippel-Lindau (VHL) supresora de tumores se une a los restos de prolina hidroxilados específicos y recluta el complejo de ubiquitina-ligasa E3 que dirige a las proteínas HIF-α a la degradación proteasomal. Debido a que las PHD requieren oxígeno para funcionar, en condiciones de hipoxia, las proteínas HIF-α se acumulan y entran en el núcleo para activar la expresión génica. Las mutaciones genéticas del gen VHL que dan como resultado la pérdida de la función dan lugar a proteínas HIF-α constitutivamente activas, independientemente de los niveles de oxígeno. Tras la activación, estos factores de transcripción estimulan la expresión de genes que regulan coordinadamente el metabolismo anaeróbico, la angiogénesis, la proliferación celular, la supervivencia celular, la remodelación de matriz extracelular, la homeostasia del pH, el metabolismo de aminoácidos y nucleótidos y la inestabilidad genómica. Si bien se han explorado individualmente muchos productos génicos implicados en la respuesta hipóxica como dianas terapéuticas para el cáncer, la amplia inhibición de la vía a través del direccionamiento directo de las proteínas HIF-α ofrece una oportunidad emocionante para atacar tumores en múltiples frentes (Keith, et al. Nature Rev. Cancer 12: 9-22, 2012).

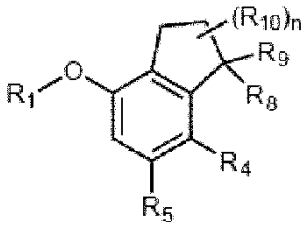
Tanto HIF-1α como HIF-2α forman un complejo dimérico con HIF-1β (o ARNT: translocador nuclear del receptor de hidrocarburos de arilo) y posteriormente se unen a los elementos de respuesta a la hipoxia (HRE) en los genes diana. Debido a que el nivel de HIF-1 β no se ve afectado por los niveles de oxígeno o VHL, la actividad transcripcional del complejo se impulsa en gran medida por la disponibilidad de las proteínas HIF-α. Si bien HIF-1α y HIF-2α comparten una homología de secuencia significativa, se diferencian en la distribución tisular, la sensibilidad a la hipoxia, el tiempo de activación y la especificidad de genes diana (Hu, et al. Mol. Cell Biol. 23: 9361-9374, 2003 y Keith, et al. Nature Rev. Cancer 12: 9-22, 2012). Mientras que el ARNm de HIF-1α se expresa de forma ubicua, la expresión del ARNm de HIF-2α se encuentra principalmente en los fibroblastos de riñón, los hepatocitos y las células epiteliales de la luz intestinal. De manera acorde con la estricta regulación de las proteínas HIF-α en condiciones fisiológicas normales, no se detecta ninguna en el tejido normal, con la excepción de HIF-2α en macrófagos (Talks, et al. Am. J. Pathol. 157: 411-421, 2000). Sin embargo, se ha detectado proteína HIF-2α en varios tumores humanos de la vejiga, mama, colon, hígado, ovarios, páncreas, próstata y riñón, así como en macrófagos asociados a tumores (Talks, et al. Am. J. Pathol. 157: 411-421, 2000). Se ha informado de que HIF-1 α proporciona una respuesta transcripcional aguda y transitoria frente a la hipoxia, mientras que HIF-2α proporciona una actividad transcripcional más prolongada. Además, HIF-2 α tiene una mayor actividad transcripcional que HIF-1α en condiciones moderadamente hipóxicas, como las que se encuentran en los capilares terminales (Holmquist-Mengelbier, et al. Cancer Cell 10: 413-423, 2006). Si bien algunos genes regulados por hipoxia están controlados tanto por HIF-1α como por HIF-2α, algunos solo responden a proteínas HIF-α específicas. Por ejemplo, la lactato deshidrogenasa A (LDHA), la fosfoglicerato cinasa (PGK) y la piruvato deshidrogenasa cinasa 1 (PDK1) se controlan únicamente por HIF-1α mientras que Oct-4 y eritropoyetina (EPO) por HIF-2α. A menudo, las contribuciones relativas de las proteínas HIF-α a la transcripción de genes son específicas del tipo celular y de la enfermedad. Más importante aún, las proteínas HIF-α pueden desempeñar funciones de contraste en la tumorigénesis. Por ejemplo, El oncogén MYC es un factor de transcripción que controla la transición Gl/S del ciclo celular. MYC está sobreexpresado en el 40 % de los cánceres humanos. Se ha demostrado que la actividad de HIF-2α aumenta la actividad de transcripción de MYC, mientras que HIF-1α inhibe la actividad de MYC. Como resultado, en los tumores impulsados por MYC, La inhibición de HIF-2α redujo la proliferación, mientras que la inhibición de HIF-1α aumentó el crecimiento (Gordan, et al. Cancer Cell 11: 335-347, 2007 y Koshiji et al. EMBO J. 23: 1949-1956, 2004).

Por tanto, es deseable la identificación de moléculas pequeñas efectivas para modular la actividad de HIF-2α.

El documento WO 2007/071441 describe ciertas arenosulfonamidas sustituidas que actúan como inhibidores del receptor de quimiocinas CC 9 (CCR9). Se ha informado de que la expresión de CCR9 se correlaciona con la capacidad de los linfocitos T periféricos para alojarse en el intestino delgado. Se ha demostrado que ciertas arenosulfonamidas descritas inhiben CCR9 en un ensayo *in vitro*.

Sumario

En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula III



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

n es 1,2, 3 o 4;
R_1 es fenilo o piridilo, en donde dicho fenilo o piridilo está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 y ciano;
R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo;
R_5 es hidrógeno, halo o alquilo sin sustituir;
R_8 es hidrógeno, hidroxi, alquilamino sin sustituir, alcoxi sin sustituir o amino;
R_9 es hidrógeno, alquilo sin sustituir, alquenilo sin sustituir o alquinilo sin sustituir; o R_8 y R_9 en combinación forman oxo u oxima y
cada uno de R_{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, hidroxi y alquilo sin sustituir; o dos R_{10} y el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 8 miembros sin sustituir o un heterocicloalquilo sin sustituir.

En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del primer aspecto y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El compuesto puede existir en una forma amorfa, una forma cristalina o como una sal, solvato o hidrato.

En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto del primer aspecto para su uso como un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL).

En un cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto del primer aspecto para su uso como un medicamento para el tratamiento del hemangioblastoma, el feocromocitoma, el tumor neuroendocrino pancreático o el carcinoma de células renales.

En un quinto aspecto, La presente divulgación proporciona un compuesto del primer aspecto para su uso como un medicamento para el tratamiento del carcinoma de células renales.

Breve descripción de las figuras

La **figura 1** muestra el tratamiento ratones portadores de xenoinjerto de 786-O de carcinoma de células renales a 0 mg/kg (indicado como "Veh"), 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg de **compuesto 15** tres veces cada uno a intervalos de 12 horas. La **figura 1** muestra que el tratamiento con el **compuesto 15** de los ratones portadores de xenoinjerto de 786-O de carcinoma de células renales los redujo los niveles de ARNm de HIF-2α y los genes regulados por HIF-2α (PAI-1, CCND1, VEGFA y GLUT1) en el tumor. El **compuesto 15** no tuvo un efecto significativo en el nivel de ARNm de los genes regulados por HIF-1α o no regulados por HIF-2α (PGK1 y PDK1).
Figura 2 muestra el tratamiento del carcinoma de células renales 786-O ratones con xenoinjerto a 0 mg/kg (indicado como "Vehículo") y 10 mg/kg de **compuesto 163** tres veces cada uno a intervalos de 12 horas. La **figura 2** muestra que el tratamiento con el **compuesto 163** de los ratones portadores de xenoinjerto de 786-O de carcinoma de células renales los redujo los niveles de ARNm de los genes regulados por HIF-2α y HIF-2α (PAI-1 y CCND1) en tumores. El **compuesto 163** no tuvo un efecto significativo en los niveles de ARNm de los genes regulados por HIF-1α y no regulados por HIF-2α (PGK1 y PDK1).
La **figura 3** muestra el tratamiento de ratones portadores de xenoinjerto de 786-0 a 0 mg/kg (indicado como "Vehículo"), 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg de **compuesto 15** tres veces cada uno a intervalos de 12 horas. La **figura 3** muestra que el tratamiento con **compuesto 15** de ratones portadores de xenoinjerto de 786-0 redujo la expresión del gen de EPO regulada por HIF-2α en riñón de ratón, pero no tuvo un efecto significativo en la expresión del gen PGK1 regulado por HIF-1α.
La **figura 4** muestra el tratamiento de ratones portadores de xenoinjerto de 786-0 a 0 mg/kg (indicado como "Vehículo"), 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg de **compuesto 15** tres veces cada uno a intervalos de 12 horas. La **figura 4** muestra que el **compuesto 15** el tratamiento de ratones portadores de xenoinjerto de 786-0 redujo los

niveles de proteínas HIF-2α y ciclina D1 en el tumor.

La **figura 5** muestra los niveles de VEGF humano de ratones portadores de xenoinjerto de 786-0 antes (indicado como "Antes del tratamiento") y después del tratamiento (indicado como "12 h después del tratamiento") a 0 mg/kg (indicado como "Vehículo"), 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg de **compuesto 15** tres veces cada uno a intervalos de 12 horas. La **figura 5** muestra que el tratamiento con **compuesto 15** de ratones con xenoinjerto de 786-O redujo el nivel plasmático de VEGFA humano.

Figura 6 muestra el tratamiento de ratones portadores de xenoinjerto de 786-0 a 0 mg/kg (indicado como "Vehículo") y 10 mg/kg de **compuesto 163** tres veces cada uno a intervalos de 12 horas. La **figura 6** muestra que el tratamiento con **compuesto 163** de ratones con xenoinjerto de 786-0 redujo el nivel plasmático de VEGFA humano.

La **figura 7** muestra el tratamiento de ratones portadores de xenoinjerto de 786-0 a 0 mg/kg (indicado como "Vehículo"), 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg de **compuesto 15** BID y 40 mg/kg de sutent QD, respectivamente, durante 20 días. La **figura 7** muestra que el tratamiento con **compuesto 15** de ratones con xenoinjerto de 786-O como agente único dio lugar a la reducción del tamaño y la regresión tumoral.

La **figura 8** muestra el tratamiento con **compuesto 163** de ratones portadores de xenoinjerto de 786-0 a 0 mg/kg (indicado como "Vehículo") y 10 mg/kg BID de **compuesto 163** BID por 28 días. La **figura 8** muestra que el tratamiento con **compuesto 163** de ratones con xenoinjerto de 786-O como agente único dio lugar a la reducción del tamaño y la regresión tumoral.

Descripción detallada de la invención

Con el objetivo de interpretar la presente divulgación, se aplicarán las siguientes definiciones.

El término "HIF-2 α" se refiere a una proteína monomérica que contiene varios dominios estructurados conservados: hélice-bucle-hélice básico (bHLH) y dos dominios Per-ARNT-Sim (PAS) denominados PAS-A y PAS-B, además de las regiones reguladoras C-terminales. "HIF-2α" también se conoce por otros nombres alternativos en la bibliografía científica, incluyendo la proteína de dominio de PAS endotelial 1 (EPAS1), HIF2A, PASD2, HIF-2-alfa, HIF2-alfa, HLF, factor inducido por hipoxia 2-alfa, factor similar a HIF-1alfa y MOP2. Como miembro de la familia de factores de transcripción bHLH/PAS, "HIF-2α" forma un complejo de factor de transcripción heterodimérico activo al unirse a la proteína ARNT (también conocida como HIF-1 β) mediante interacciones no covalentes.

El término "sujeto" incluye seres humanos de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, bebé, niño o adolescente) o un sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor) y/u otros primates (por ejemplo, monos cinomolgos o monos rhesus); mamíferos, incluyendo mamíferos comercialmente relevantes, tales como ganado, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros; y/o aves, incluyendo aves comercialmente relevantes, tales como pollos, patos, gansos, codornices y/o pavos.

El término "ensayo de proximidad de centelleo" (SPA) se refiere a un ensayo homogéneo en el que se emite luz cuando un ligando radiomarcado se acerca a una perla radiosensible. El ensayo generalmente contiene una proteína diana que contiene un marcador (por ejemplo, marcador His, marcador de glutatión S-transferasa). El marcador de la proteína se usa para unir la proteína diana a la perla de centelleo. El ligando radiomarcado (por ejemplo, marcado con tritio) que se une a la proteína se encuentra entonces muy cerca de la perla y cuando el radiomarcador (por ejemplo, tritio) se desintegra, la partícula de alta energía golpea la perla, dando como resultado la emisión de luz que se detecta por un detector, tal como un tubo fotomultiplicador o una cámara CCD. Cuando en el ensayo se usan ligandos o compuestos no marcados que se unen a la proteína, desplazan al ligando radiomarcado, dando como resultado pérdida de señal. Para una referencia general que describe el ensayo, véase Park, et al. Analytical Biochemistry 269: 94-104, 1999.

La actividad de HIF-2 α como se usa en el presente documento tiene su significado convencional en la técnica. La actividad de HIF-2α, por ejemplo, Incluye la activación de la transcripción génica mediada por HIF-2α.

La expresión "inhibición de la actividad de HIF-2α", como se usa en el presente documento, se refiere a ralentizar, reducir, alterar, así como a eliminar completamente y/o prevenir la actividad de HIF-2α.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar", "paliar" y "mejorar" se usan indistintamente en el presente documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Asimismo, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o el alivio de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente, de manera que se observa una mejoría en el paciente, independientemente de que el paciente siga viéndose afectado por el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular o a un paciente que comunica uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aun cuando pueda no haberse realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

El término "alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que comprende átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a diez átomos de carbono (es decir, alquilo

C1-C10). Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "de 1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" en donde no se designa un intervalo numérico. En algunas realizaciones, es un grupo alquilo C1-C4. Los grupos alquilo típicos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, septilo. Es grupo alquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. A menos que se indique de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes siguientes: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(=O)-R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)_2$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), $-S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), $-OPO_3WY$ (donde W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) u $-OPO_3Z$ (donde Z es calcio, magnesio o hierro), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

El término "aromático" o "arilo" se refiere a un radical aromático con de seis a diez átomos en el anillo (es decir, aromático C6-C10 o arilo C6-C10) que tiene al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado que es carbocíclico (por ejemplo, fenilo, fluorenilo y naftilo). Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como "de 6 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 6 a 10 átomos en el anillo" significa que el grupo arilo puede consistir en 6 átomos en el anillo, 7 átomos en el anillo, etc., hasta e incluyendo 10 átomos en el anillo. El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillo condensado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos en el anillo). A menos que se indique de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, un resto arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente alquilo, heteroalquilo, alquenilo, allinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(=O)-R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), $-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2) u $-OPO_3WY$ (donde W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) u $-OPO_3Z$ (donde Z es calcio, magnesio o hierro), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

El término "heteroarilo" o, como alternativa, "heteroaromático" se refiere a un radical de 5 a 18 miembros aromático (es decir, heteroarilo C5-C18) que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y que puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico. Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como "de 5 a 18" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 5 a 18 átomos en el anillo" significa que el grupo heteroarilo puede consistir en 5 átomos en el anillo, 6 átomos en el anillo, etc., hasta e incluyendo 18 átomos en el anillo. Un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos del esqueleto del anillo es un átomo de nitrógeno. El grupo heteroarilo policíclico puede estar condensado o no condensado. El o los heteroátomos en el radical heteroarilo, por ejemplo, nitrógeno o azufre, está opcionalmente oxidado. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del o de los anillos. Los ejemplos de heteroarilos incluyen azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotieno[3,2-*d*]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[*h*]cinnolinilo, 6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]cicloheptа[1,2-*c*]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furazanilo, furanonilo, furo[3,2-*c*]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctа[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctа[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctа[*d*]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metan-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[*h*]quinazolinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-*d*]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-*c*]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-*c*]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiapiranilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-*c*]pirimidinilo, tieno[2,3-*c*]pridinilo y tiofenilo (es decir tienilo). A menos que se indique de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, un resto heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-SR^a$, $-OC(=O)-R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), $-S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), $-OPO_3WY$ (donde W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) u $-OPO_3Z$ (donde Z es calcio, magnesio o

hierro), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, ciclolalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. Los ejemplos de heteroarilos monocíclicos incluyen imidazolilo, piridinilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, furanilo y tienilo.

El término "acilo" se refiere a un radical -(C=O)R, en donde R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo, que son como se describen en el presente documento. El grupo R se une al carbonilo mediante un enlace sencillo carbono-carbono. En algunas realizaciones, es un radical acilo C1-C10 que se refiere al número total de átomos en la cadena o el anillo de la porción alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo del grupo acilo más el carbono carbonilo del acilo, es decir, los átomos de la cadena o el anillo más el carbonilo. Si el radical R es heteroarilo o heterocicloalquilo, los átomos de la cadena o del anillo hetero contribuyen al número total de átomos de la cadena o del anillo. A menos que se indique de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, la R de un grupo acilo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(=O)-R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), $-S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2) o $-P(=O)(OR^a)_2$, en donde cada uno de R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

El término "halo", "haluro" o como alternativa, "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. El término "haloalquilo" se refiere a estructuras alquilo que están sustituidas con uno o más grupos halo o combinaciones de los mismos. Los términos "haloalcoxi" se refiere a estructuras alcoxi que están sustituidos con uno o más grupos halo o combinaciones de los mismos. Los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" se refieren a grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo es flúor. Los ejemplos de fluoroalquilo incluyen $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CH_2CF_3$ y $-CF_2CF_3$.

El término "ciano" se refiere a un radical -CN.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo, en donde alquilo es como se describe en el presente documento y contiene de 1 a 10 carbonos (es decir, alcoxi C1-C10). Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "de 1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, es un grupo alcoxi C1-C4. A menos que se indique de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, un resto alcoxi puede estar sustituido por uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para un radical alquilo.

El término "carbono hibridado sp^3" se refiere a un átomo de carbono que está unido a otros cuatro átomos. La hibridación sp^3 se debe a la combinación del orbital s y los tres orbitales p en el segundo nivel de energía del carbono. Da como resultado cuatro orbitales equivalentes y la disposición geométrica de esos cuatro orbitales es tetrahédrica.

El término "sulfonilo" se refiere a un radical $-S(=O)_2-R$, en donde R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heterocicloalquilo (unido a través de un anillo de carbono). A menos que se indique de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, el grupo R puede estar sustituido por uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para un radical alquilo, uno arilo o uno heteroarilo.

El término "sulfoximinilo" se refiere a un radical $-S(=O)(=NR^a)-R^b$, en donde R^a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, ciano, carbamoílo, acilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heterocicloalquilo (unido a través de un anillo de carbono) y R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heterocicloalquilo (unido a través de un anillo de carbono). A menos que se indique de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, el grupo R^a y R^b puede estar sustituido por uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para un radical alquilo, uno arilo o uno heteroarilo.

El término "sulfonamida" se refiere a un radical $-S(=O)_2-N(R^a)_2$, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y al menos un R^a es hidrógeno.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical no aromático monocíclico o policíclico que contiene carbono e hidrógeno y puede estar saturado o parcialmente insaturado. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo (es decir, cicloalquilo C3-C10). Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como "de 3 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 3 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo cicloalquilo puede consistir en 3 átomos de carbono en el anillo, 4 átomos de carbono en el anillo, 5 átomos de carbono en el anillo, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono en el anillo. En algunas realizaciones, es un radical cicloalquilo C3-C5. Los ejemplos ilustrativos de grupo cicloalquilo incluyen los siguientes restos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloseptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo. A menos que se indique de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido

con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -$OC(=O)$-R^a, -$OC(=O)OR^a$, -$OC(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)_2$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^a$, -$C(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)C(=O)OR^a$, -$N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)C(=O)R^a$, -$N(R^a)S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), -$N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), -$S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), -$S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), -OPO_3WY (donde W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) u -OPO_3Z (donde Z es calcio, magnesio o hierro), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

El término "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" se refiere a un radical anillo de 3 a 18 miembros estable y no completamente aromático (es decir, heterocicloalquilo C3-C18) que comprende de dos a doce átomos de carbono en el anillo y de uno a seis heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como "de 3 a 18" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 3 a 18 átomos en el anillo" significa que el grupo heterocicloalquilo puede consistir en 3 átomos en el anillo, 4 átomos en el anillo, etc., hasta e incluyendo 18 átomos en el anillo. En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo C5-C10. En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo C4-C10. En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo C3-C10. A menos que se indique de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterocicloalquilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares condensados o puenteados. Los heteroátomos en el radical heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, pueden estar opcionalmente cuaternizados. El radical heterocicloalquilo puede estar parcial o totalmente saturado. El heterocicloalquilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Los ejemplos de dichos radicales heterocicloalquilo incluyen 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridina, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, un resto heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -$OC(=O)$-R^a, -$OC(=O)OR^a$, -$OC(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)_2$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^a$, -$C(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)C(=O)OR^a$, -$N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)C(=O)R^a$, -$N(R^a)S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), -$N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), -$S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), -$S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), -OPO_3WY (donde W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) u -OPO_3Z (donde Z es calcio, magnesio o hierro), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

Los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo" incluyen radicales alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos, que tienen respectivamente uno o más átomos en la cadena esquelética seleccionados entre un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de los mismos. Puede darse un intervalo numérico, que se refiere a la longitud de la cadena en total. Por ejemplo, el heteroalquilo C3-C4 tiene una longitud de cadena de 3 a 4 átomos. Por ejemplo, un radical -$CH_2OCH_2CH_3$ se denomina "heteroalquilo C4", que incluye el heteroátomo en la descripción de la longitud de la cadena atómica. La conexión al resto de la molécula es a través de un carbono en la cadena heteroalquilo. Un heteroalquilo puede ser un alquilo sustituido. Se aplica la misma definición a heteroalquenilo o heteroalquinilo. A menos que se indique de otra manera en la memoria descriptiva, un grupo heteroalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -$OC(=O)$-R^a, -$OC(=O)OR^a$, -$OC(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)_2$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^a$, -$C(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)C(=O)OR^a$, -$N(R)C(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)C(=O)R^a$, -$N(R^a)S(=O)_tR_a$ (donde t es 1 o 2), -$N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), -$S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), -$S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), -OPO_3WY (donde W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) u -OPO_3Z (donde Z es calcio, magnesio o hierro), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

El término "amino" o "amina" se refiere a un grupo radical -NH_2,

El término "aciloxi" se refiere a un radical R(C=O)O- en donde R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, que son como se describen en el presente documento. En algunas realizaciones, es un radical aciloxi C2-C4, en donde el C2-C4 se refiere al número total, es decir, de 1 a 3 de los átomos de la cadena o el anillo de la porción alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo del grupo aciloxi más el carbono carbonilo del acilo, es decir, los átomos del anillo o la cadena más el carbonilo. Si el radical R es heteroarilo o heterocicloalquilo, los átomos de la cadena o del anillo hetero contribuyen al número total de átomos de la cadena o del anillo. A menos que se indique de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, la R de un grupo aciloxi está opcionalmente sustituida con uno o más de los sustituyentes siguientes: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -$OC(=O)$-R^a, -$OC(=O)OR^a$, -$OC(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)_2$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^a$, -$C(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)C(=O)OR^a$, -$N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)C(=O)R^a$, -$N(R^a)S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), -$N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), -$S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), -$S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), -OPO_3WY (donde W e Y son independientemente hidrógeno,

metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) u -OPO_3Z (donde Z es calcio, magnesio o hierro), en donde cada uno de R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que comprende átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que tiene de dos a diez átomos de carbono (es decir, alquenilo C2-C10). Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como "de 2 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 2 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquenilo puede contener 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono (es decir, alquenilo C2-C8). En otras realizaciones, un alquenilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (es decir, alquenilo C2-C5). El alquenilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo. A menos que se indique de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes siguientes: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -$OC(=O)$-R^a, -$OC(=O)OR^a$, -$OC(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)_2$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^a$, -$C(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)C(=O)R^a$, -$N(R^a)C(=O)OR^a$, -$N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), -$N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), -$S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), -$S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), -OPO_3WY (donde W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) u -OPO_3Z (donde Z es calcio, magnesio o hierro), en donde cada uno de R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

El término "alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que comprende átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace y que tiene de dos a diez átomos de carbono (es decir, alquinilo C2-C10). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo puede contener uno o más dobles enlaces. Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como "de 2 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 2 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquinilo puede contener 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono (es decir, alquinilo C2-C8). En otras realizaciones, un alquinilo tiene de dos a cinco átomos de carbono (es decir, alquinilo C2-C5). El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo. A menos que se indique de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes siguientes: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -$OC(=O)$-R^a, -$OC(=O)OR^a$, -$OC(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)_2$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^a$, -$C(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)C(=O)OR^a$, -$N(R^a)C(=O)R^a$, -$N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$, -$N(R^a)S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), -$N(R)S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), -$S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), -$S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), -OPO_3WY (donde W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) u -OPO_3Z (donde Z es calcio, magnesio o hierro), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

El término "alquilamino" se refiere a un resto químico con la fórmula -$N(R^a)_2$, en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y al menos un R^a no es hidrógeno. Dos R^a pueden formar opcionalmente un anillo de 3 a 8 miembros.

El término "amida" o "amido" se refiere a un resto químico con la fórmula -$C(=O)N(R^a)_2$ o -$NR^aC(=O)R^a$, en donde cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heterocicloalquilo. Dos R^a, junto con los átomos a los que están unidos, opcionalmente forman un anillo de 5 a 10 miembros. En algunas realizaciones, es un radical amido o amida C1-C4, que incluye el carbonilo de la amida en el número total de los carbonos en el radical. A menos que se indique de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, un grupo amido está opcionalmente sustituido independientemente por uno o más de los sustituyentes tal como se describen en el presente documento para alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo. Un aminoácido o una molécula peptídica puede estar unido a un compuesto que tiene una amina o un resto de ácido carboxílico, formando de este modo un profármaco. Los procedimientos y grupos específicos para fabricar dichas amidas son conocidos por los expertos en la técnica y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed., John Wiley & Son, Nueva York, N. Y., 1999.

"Carboxaldehído" se refiere a un radical -(C=O)H.

"Ácido carboxílico" se refiere a un radical -(C=O)OH.

"Éster" se refiere a un radical químico de fórmula -C(=O)OR, donde R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heteroalquilo (unido a través de un anillo de carbono). Se puede esterificar un resto hidroxi o ácido carboxílico en los compuestos descritos en el presente documento. Los procedimientos y grupos específicos para fabricar dichos ésteres son conocidos por los expertos en la técnica y se pueden encontrar fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed., John Wiley & Son, Nueva York, N. Y., 1999. A menos que se indique de otra manera

específicamente en la memoria descriptiva, un grupo éster está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(=O)-R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(=O)OR^a$, $-N(R^a)C(=O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-N(R^a)S(=O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-N(R^a)S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), $-S(=O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(=O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), $-OPO_3WY$ (donde W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) u $-OPO_3Z$ (donde Z es calcio, magnesio o hierro), en donde cada uno de R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

"Imino" se refiere a un radical $=N-R^a$, en el que R^a es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, ciano, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo.

"Isocianato" se refiere a un radical -NCO.

"Isotiocianato" se refiere a un radical -NCS.

"Mercaptilo" se refiere a un radical (alquil)S- o (H)S-.

"Resto" se refiere a un segmento o grupo funcional específico de una molécula. Habitualmente los restos químicos son entidades químicas reconocidas incrustadas en, o adjuntadas a, una molécula.

"Hidroxi" se refiere a un radical -OH.

"Oxa" se refiere a un radical -O-.

"Oxo" se refiere a un radical =O.

"Nitro" se refiere a un radical $-NO_2$.

"Oxima" se refiere a un radical -C(=N-OH)-R, donde R es hidrógeno o alquilo.

"Sulfinilo" se refiere a un radical -S(=O)-R, donde R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heterociclilo (unido a través de un anillo de carbono). En algunas realizaciones, R es fluoroalquilo.

"Sulfoxilo" se refiere a un radical $-S(=O)_2OH$.

"Sulfonato" se refiere a un radical $-S(=O)_2-OR$, donde R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heteroalquilo (unido a través de un anillo de carbono). El grupo R está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes descritos para alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo respectivamente.

"Tiocianato" se refiere a un radical -CNS.

"Tioxo" se refiere a un radical =S.

"Sustituido" significa que el grupo referenciado puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales seleccionados de forma individual e independiente entre acilo, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, alcoxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, éster, tiocarbonilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, perhaloalquilo, perfluoroalquilo, fosfato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, sulfoximinilo, alquilamino y amino y los derivados protegidos de los mismos. Los propios sustituyentes pueden estar sustituidos, por ejemplo, un sustituyente cicloalquilo puede tener un haluro sustituido en uno o más carbonos del anillo. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores son conocidos por los expertos en la técnica y pueden encontrarse en referencias tales como Greene y Wuts, mencionada en el presente documento.

El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede o no tener lugar e incluye casos donde el suceso o la circunstancia tiene lugar y casos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido con" abarcan tanto "alquilo" como "alquilo" sustituido con grupos como los definidos en el presente documento. Los expertos en la técnica entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que un experto en la técnica consideraría inaceptables.

Los métodos y formulaciones descritas en el presente documento incluyen el uso de formas cristalinas (también conocidas como polimorfos(o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que tienen la estructura de las fórmulas descritas en el presente documento. Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas sin solvatar así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales

como agua o etanol. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento también se considera que están desveladas en el presente documento.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden mostrar su abundancia isotópica natural o uno o más de los átomos pueden enriquecerse de manera artificial en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos descritos en el presente documento. Por ejemplo, el hidrógeno tiene tres isótopos naturales, denominados ^{1}H (protio), ^{2}H (deuterio) y ^{3}H (tritio). El protio es el isótopo más abundante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar como resultado determinadas ventajas terapéuticas, tales como semivida y/o exposición *in vivo* aumentadas o puede proporcionar un compuesto útil en la investigación *in vivo* de vías de eliminación y metabolismo de los fármacos. Los compuestos enriquecidos isotópicamente pueden prepararse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los esquemas y ejemplos del presente documento usando reactivos enriquecidos isotópicamente y/o intermedios apropiados. Véase Pleiss y Voger, Synthesis and Applications of Isotopically Labeled Compouds, vol. 7, Wiley, ISBN- 10: 0471495018, publicado el 14 de marzo de 2.001.

A menos que se especifique de otra manera, las entidades químicas descritas en el presente documento pueden incluir, cuando sea posible, sus isómeros ópticos, tales como enantiómeros y diastereómeros, mezclas de enantiómeros, incluyendo racematos, mezclas de diastereómeros y otras mezclas de los mismos, en la medida en que puedan realizarse por un experto en la técnica mediante experimentación rutinaria. En esas situaciones, los diastereómeros o enantiómeros sencillos, es decir, las formas ópticamente activas, pueden obtenerse mediante síntesis asimétrica o mediante resolución de los racematos o las mezclas de diastereómeros. La resolución de los racematos o de las mezclas de diastereómeros, si es necesario, puede realizarse, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Además, las entidades químicas que tienen dobles enlaces carbono-carbono o carbono-nitrógeno pueden existir en forma *Z*- o *E*- (o forma *cis*- o *trans*-. Además, algunas entidades químicas pueden existir en diversas formas tautoméricas. A menos que se especifique de otra manera, las entidades químicas descritas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas *Z*-, *E*- y tautoméricas.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa que una entidad química, tal como un compuesto, un vehículo, un aditivo o una sal, es aceptable para administrase a un sujeto.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas pueden seleccionarse, por ejemplo, entre sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio y de cinc. Además, por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases inorgánicas pueden seleccionarse entre sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse, por ejemplo, entre sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilen-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina.

Cuando las entidades químicas divulgadas en el presente documento son básicas, pueden prepararse las sales usando al menos un ácido farmacéuticamente aceptable, seleccionado entre ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos pueden seleccionarse, por ejemplo, entre los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, trifluoroacético y p-toluenosulfónico. En algunas realizaciones, dichos ácidos pueden seleccionarse, por ejemplo, entre los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento significa un diluyente, excipiente, material de encapsulación o auxiliar de formulación, que puede ser no tóxico e inerte, que puede no tener efectos indeseables en un sujeto, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano o que puede ser adecuado para administrar un ingrediente activo al sitio diana sin afectar la actividad del ingrediente.

La expresión "exceso enantiomérico", tal como se usa en el presente documento, es el exceso en porcentaje de un enantiómero comparado con el del otro enantiómero en una mezcla y puede calcularse usando la ecuación siguiente: exceso enantiomérico = ((R-S) / (R+S)) x 100 = % (R*) - % (S*), en donde R y S son el número de moles de cada enantiómero en la mezcla y R* y S* son las fracciones molares respectivas de los enantiómeros en la mezcla. Por ejemplo, para una mezcla con un 87 % del enantiómero R y un 13 % del enantiómero S, el exceso enantiomérico es del 74 %.

La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto o una composición farmacéutica descrita en el presente documento que es suficiente para efectuar la aplicación prevista incluyendo el tratamiento de una enfermedad, tal como se ilustra a continuación. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación prevista (*in vitro* o *in vivo*) o del sujeto y la afección de la enfermedad a tratar, por ejemplo, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la afección de la enfermedad, forma de administración, que pueden determinarse con facilidad por un experto en la técnica. La dosis específica variará dependiendo de, por ejemplo, los compuestos particulares seleccionados, el régimen de dosificación seguido, si se administra junto con otros agentes, la periodicidad de administración, el tejido al que se administra y el sistema de suministro físico en el que se transporta.

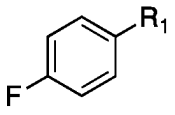
El término "aproximadamente" se refiere a ± 10 % de un número o un valor establecido.

Las abreviaturas y términos siguientes tienen los significados indicados en todas partes:

DAST = trifluoruro de dimetilaminoazufre
DCM = diclorometano
MTBE = éter metil t-butílico
HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
NBS = *N*-bromosuccinimida
NMP = *N*-metil-2-pirrolidona
e.e. o ee = exceso enantiomérico
PPTS = p-toluenosulfonato de piridinio
DMAP = 4-dimetilaminopiridina
DMF = *N,N*-dimetilformamida

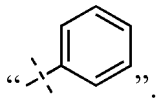
Compuestos

Cuando se dibuja “ ” a través de un enlace, este representa donde se produce una desconexión de un enlace o una unión. Por ejemplo, en la estructura química mostrada a continuación,



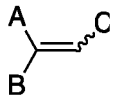
,

el grupo R_1 está unido a la posición *para* de un anillo fluorofenilo a través de un enlace sencillo. Cuando R_1 es fenilo, también se puede dibujar como

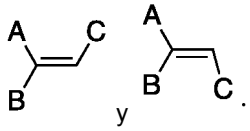


.

La línea ondulada significa un enlace con estereoquímica indefinida. Por ejemplo,

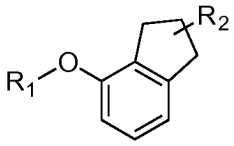


representa una mezcla de



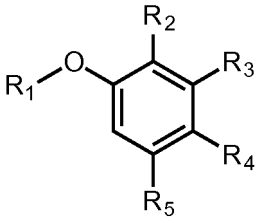
y .

Cuando se dibuja un enlace a través de un anillo, este significa una sustitución en un átomo o posición no específica del anillo. Por ejemplo, en la estructura mostrada a continuación,



R_2 puede estar unido a uno cualquiera de los -CH_2- del anillo de cinco miembros.

Como se describe en el presente documento, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I



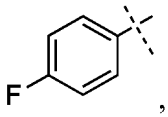
I,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R_1 es arilo o heteroarilo;
R_2 es nitro, carboxaldehído, ácido carboxílico, éster, amido, ciano, halo, sulfonilo o alquilo;
R_3 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, alquilamino, carboxaldehído, ácido carboxílico, oxima, éster, amido o acilo o R_2/R_3 y los átomos a los que están unidos para formar un carbociclo de 5 o 6 miembros con al menos un carbono hibridado sp^3;
R_4 es nitro, halo, ciano, alquilo, sulfinilo, sulfonamida, sulfonilo o sulfoximinilo; y R_5 es hidrógeno, halo o alquilo.

En algunos casos, R_1 es fenilo o heteroarilo monocíclico. En algunos casos más, R_1 es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo, alcoxi y ciano. En un caso más, el o los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halo, alquilo C1-C4, C1-C4 alcoxi y ciano.

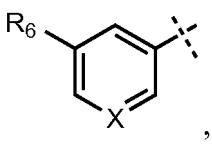
En algunos casos, R_1 es



,

en donde el anillo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, halo, alquilo y alcoxi. En un caso más, el o los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halo, alquilo C1-C4, C1-C4 alcoxi y ciano.

En algunos casos, R_1 es



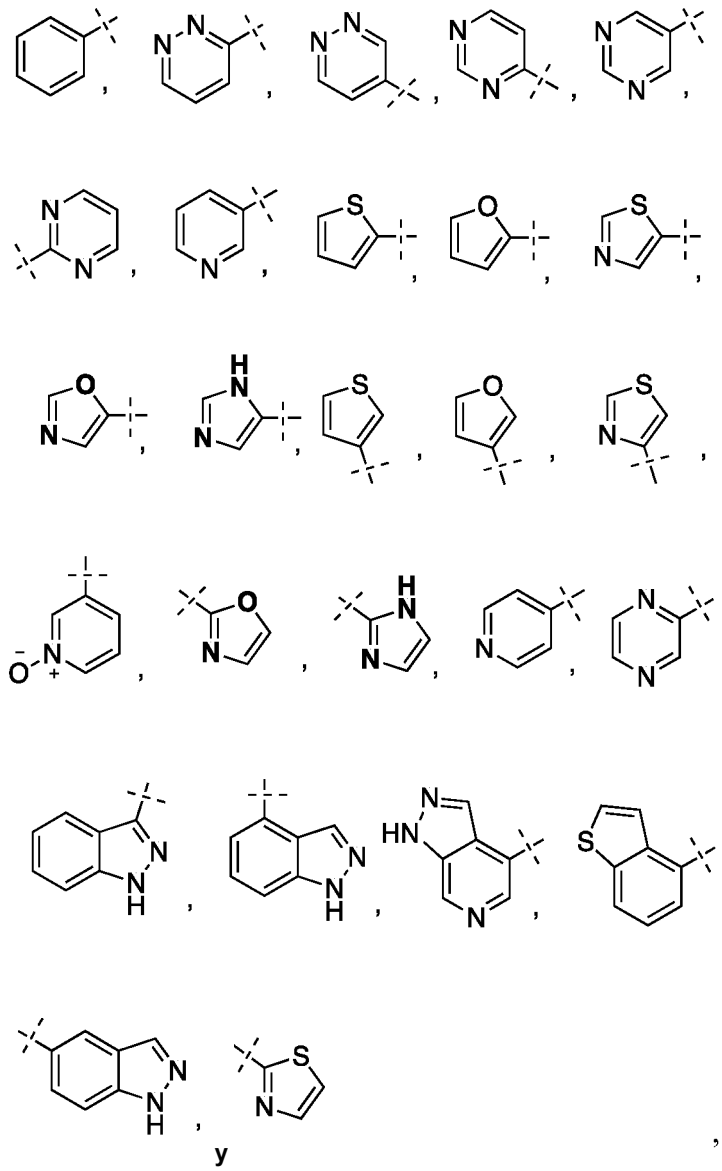
,

en donde X es N o CR_7, R_6 es ciano, halo, alquilo o alcoxi y R_7 es hidrógeno, ciano, halo, alquilo o alcoxi. En un caso más, R_6 es ciano, halo, alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4 y R_7 es hidrógeno, ciano, halo, alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4.

En algunos casos, R_1 es N-óxido de piridilo. En un caso más, el N-óxido de piridilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo C1-C4, C1-C4 alcoxi y ciano.

En algunos casos, R_1 es heteroarilo bicíclico. En un caso más, el heteroarilo bicíclico está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo C1-C4, C1-C4 alcoxi y ciano.

En algunos casos, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en:



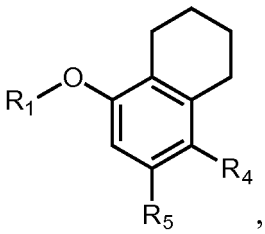
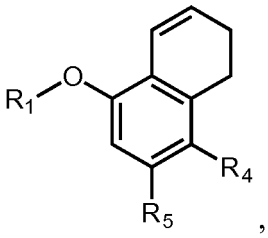
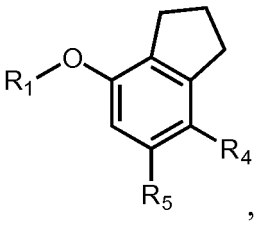
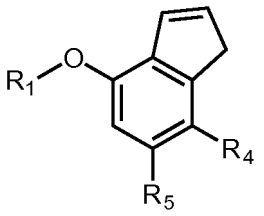
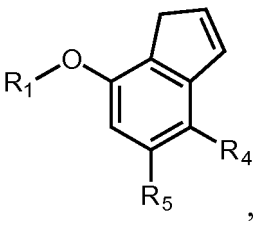
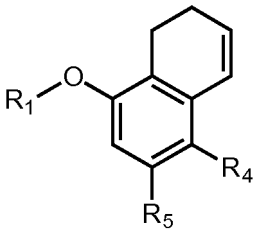
y los anillos especificados para R_1 opcionalmente pueden sustituirse por uno o más de los sustituyentes descritos para arilo y heteroarilo. En un caso más, el o los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halo, alquilo C1-C4, C1-C4 alcoxi y ciano.

En algunos casos, R_2 es ciano, halo o alquilo. En algunos casos, R_2 es halo o alquilo. En algunos casos, R_2 es flúor, cloro, bromo o yodo. En algunos casos, R_2 es fluoroalquilo. En algunos casos más, R_2 es $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$.

En algunos casos, R_3 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, heteroalquilo o acilo; o R_2/R_3 y los átomos a los que están unidos pueden formar opcionalmente un carbociclo de 5 o 6 miembros con al menos un carbono hibridado sp^3. En un caso más, R_3 es halo, ciano o alquilo.

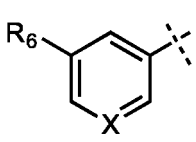
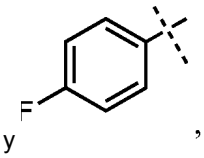
En aún otro caso más, R_3 es $-(CH_2)_nOH$, en donde n es 1, 2 o 3. En aún otro caso más, n es 1.

En algunos casos, R_2/R_3 y los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 o 6 miembros con al menos un carbono sp^3. Los compuestos representativos con el carbociclo incluyen los siguientes:

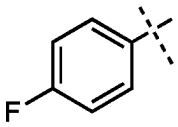

,

,

,

,

,

y

en donde el carbociclo formado enlazando R_2 y R_3 opcionalmente puede estar sustituido con flúor, cloro, hidroxi, alquilo o heteroalquilo. En un caso más, el o los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halo, alquilo C1-C4, C1-C4 alcoxi y ciano.

En algunos casos, R_3 es hidrógeno, R_4 es $-S(=O)_2R_a$ o $-S(=O)(=NR_b)R_c$, en donde R_a es fluoroalquilo, R_b es hidrógeno, ciano o alquilo y R_c es alquilo. En un caso más, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en


y

,

en donde:
X es N o CR_7, R_6 es ciano, halo, alquilo o alcoxi y R_7 es hidrógeno, ciano, halo, alquilo o alcoxi; y



opcionalmente puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, halo, alquilo y alcoxi. En un caso más, el alquilo es alquilo C1-C4. En otro caso más, el alcoxi es alcoxi C1-C4.

En algunos casos, R_4 es halo, ciano, fluoroalquilo, sulfinilo, sulfonamida, sulfonilo o sulfoximinilo. En algunos casos, R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo. En algunos casos, R_4 es fluoroalquilo, sulfonamida, sulfonilo o sulfoximinilo.

En algunos casos, R_4 es $-S(=O)_2R_a$, en donde R_a es alquilo o cicloalquilo. En un caso más, R_a es alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con uno o más flúor. Los ejemplos adecuados de alquilo C1-C4 sustituido con flúor incluyen $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, CH_2CH_2F, $-CHFCH_3$ y $-CF_2CH_3$. En aún otro caso más, R_a es metilo, opcionalmente sustituido con uno o más flúor.

En algunos casos, R_4 es $-S(=O)(=NR_b)R_a$, en donde R_a es alquilo o cicloalquilo y R_b es hidrógeno, ciano o alquilo. En un caso más, R_a es alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con uno o más flúor. Los ejemplos adecuados de alquilo C1-C4 sustituido con flúor incluyen $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, CH_2CH_2F, $-CHFCH_3$ y $-CF_2CH_3$.

En algunos casos, R_4 es $-S(=O)_2-N(R_a)_2$, en donde cada R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y al menos un R_a es hidrógeno. En un caso más, ambos R_a son hidrógeno. En otro caso más, un R_a es hidrógeno y el otro R_a es alquilo C1-C4.

En algunos casos, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CN$, $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, -

$S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$.

En algunos casos, R_5 es hidrógeno. En algunos casos más, R_5 es alquilo C1-C4. En un caso más, R_5 es metilo.

En algunos casos, cada uno de R_2 y R_3 es independientemente alquilo y R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo.

En algunos casos, R_3 es $-CH_2OH$. En un caso más, R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo y R_5 es hidrógeno. En aún otro caso más, R_2 es ciano, halo o alquilo.

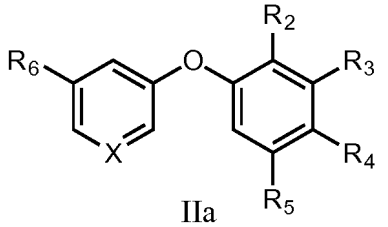
En algunos casos, R_1 es fenilo o heteroarilo monocíclico; R_2 es nitro, halo, ciano o alquilo; R_3 es halo, ciano o alquilo; R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo. En un caso más, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CN$, $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$. En aún otro caso más, R_5 es hidrógeno.

En algunos casos, R_1 es heteroarilo bicíclico; R_2 es nitro, halo, ciano o alquilo; R_3 es halo, ciano o alquilo; R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo y R_5 es hidrógeno.

En algunos casos, R_1 es fenilo, heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico; R_2 es halo, ciano o alquilo; R_3 es halo, ciano o alquilo; R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo; R_5 es hidrógeno y R_3 es $-CH_2OH$.

En algunos casos, R_2 y R_3 y los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 o 6 miembros con al menos un carbono sp^3; R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo; y R_5 es hidrógeno. En un caso más, R_1 es fenilo o heteroarilo monocíclico. En otro caso más, R_1 es heteroarilo bicíclico.

Como se describe en el presente documento, la presente divulgación también proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula IIa



IIa ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

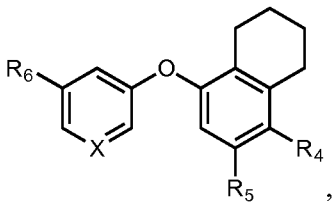
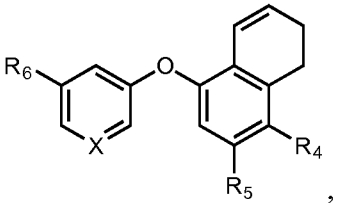
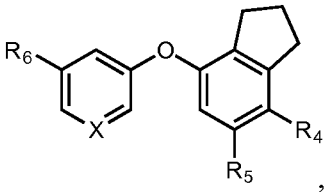
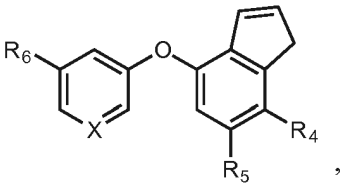
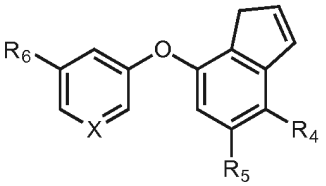
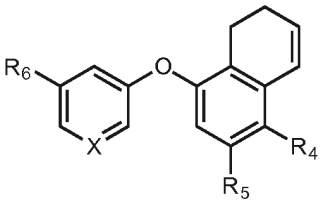
R_2 es nitro, carboxaldehído, ácido carboxílico, éster, amido, ciano, halo, sulfonilo o alquilo;
R_3 es hidrógeno, halo, ciano, oxima, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, alquilamino o acilo o R_2/R_3 y los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 o 6 miembros con al menos un carbono hibridado sp^3;
R_4 es nitro, halo, ciano, alquilo, sulfinilo, sulfonamida, sulfonilo o sulfoximinilo;
R_5 es hidrógeno, halo o alquilo.
X es N o CR_7;
R_6 es ciano, halo, alquilo o alcoxi; y
R_7 es hidrógeno, ciano, halo, alquilo o alcoxi.

En algunos casos, R_2 es ciano, halo o alquilo. En algunos casos, R_2 es halo o alquilo. En algunos casos, R_2 es flúor, cloro, bromo o yodo. En algunos casos, R_2 es fluoroalquilo. En algunos casos más, R_2 es $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$.

En algunos casos, R_3 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, heteroalquilo o acilo; o R_2/R_3 y los átomos a los que están unidos pueden formar opcionalmente un carbociclo de 5 o 6 miembros con al menos un carbono hibridado sp^3.

En algunos casos, R_3 es halo, ciano o alquilo. En un caso más, R_3 es $-(CH_2)_nOH$, en donde n es 1,2 o 3.

En algunos casos, R_2/R_3 y los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 o 6 miembros con al menos un carbono sp^3. Los compuestos representativos con el carbociclo incluyen los siguientes:


,

,

,

,

y

,

en donde el carbociclo formado enlazando R_2 y R_3 opcionalmente puede estar sustituido con flúor, cloro, hidroxi, alquilo o heteroalquilo. En un caso más, el o los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halo, alquilo C1-C4, C1-C4 alcoxi y ciano.

En algunos casos, R_3 es hidrógeno, R_4 es $-S(=O)_2R_a$ o $-S(=O)(=NR_b)R_a$, en donde R_a es fluoroalquilo y R_b es hidrógeno, ciano o alquilo.

En algunos casos, R_4 es halo, ciano, fluoroalquilo, sulfinilo, sulfonamida, sulfonilo o sulfoximinilo. En algunos casos, R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo. En algunos casos, R_4 es fluoroalquilo, sulfonamida, sulfonilo o sulfoximinilo.

En algunos casos, R_4 es $-S(=O)_2R_a$, en donde R_a es alquilo o cicloalquilo. En un caso más, R_a es alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con uno o más flúor. Los ejemplos adecuados de alquilo C1-C4 sustituido con flúor incluyen $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, CH_2CH_2F, $-CHFCH_3$ y $-CF_2CH_3$. En aún otro caso más, R_a es metilo, opcionalmente sustituido con uno o más flúor.

En algunos casos, R_4 es $-S(=O)(=NR_b)R_a$, en donde R_a es alquilo o cicloalquilo y R_b es hidrógeno, ciano o alquilo. En un caso más, R_a es alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con uno o más flúor. Los ejemplos adecuados de alquilo C1-C4 sustituido con flúor incluyen $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, CH_2CH_2F, $-CHFCH_3$ y $-CF_2CH_3$.

En algunos casos, R_4 es $-S(=O)_2-N(R_a)_2$, en donde cada R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y al menos un R_a es hidrógeno. En un caso más, ambos R_a son hidrógeno. En otro caso más, un R_a es hidrógeno y el otro R_a es alquilo C1-C4.

En algunos casos, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CN$, $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$.

En algunos casos, R_5 es hidrógeno. En algunos casos más, R_5 es alquilo C1-C4. En un caso más, R_5 es metilo.

En algunos casos, R_6 es ciano, halo, alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4.

En algunos casos, R_7 es hidrógeno, ciano, halo, alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4.

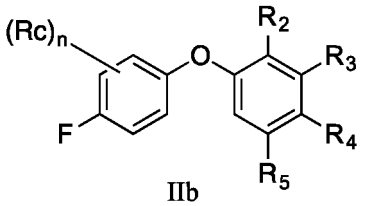
En algunos casos, R_2/R_3 y los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 o 6 miembros con al menos un carbono sp^3 y R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo.

En algunos casos, R_3 es $-CH_2OH$ y R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfonilo o sulfoximinilo. En un caso más, R_2 es halo, ciano o alquilo. En aún otro caso más, R_5 es hidrógeno.

En algunos casos, R_2 es halo, ciano o alquilo; R_3 es $-CH_2OH$; R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfonilo o sulfoximinilo; R_5 es hidrógeno; X es N o CR_7; R_7 es halo, ciano o alquilo C1-C4; y R_6 es halo, ciano o alquilo C1-C4. En un caso más, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CN$, $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$.

Como se describe en el presente documento, la presente divulgación también proporciona un compuesto que tiene la

estructura de la fórmula IIb



IIb

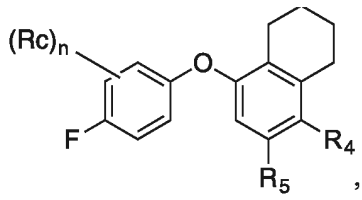
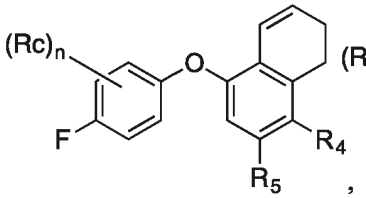
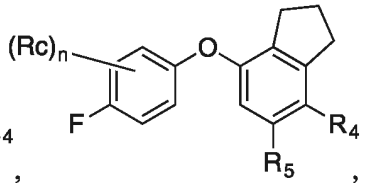
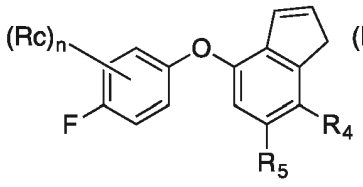
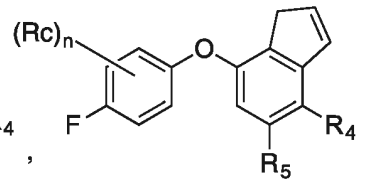
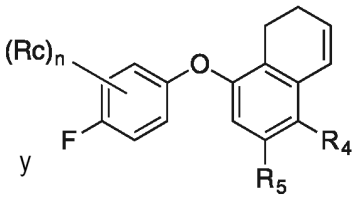
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R_2 es nitro, carboxaldehído, ácido carboxílico, éster, amido, ciano, halo, sulfonilo o alquilo;
R_3 es hidrógeno, halo, ciano, oxima, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, alquilamino o acilo; o R_2/R_3 y los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 o 6 miembros con al menos un carbono hibridado sp^3;
R_4 es nitro, halo, ciano, alquilo, sulfinilo, sulfonamida, sulfonilo o sulfoximinilo;
R_5 es hidrógeno, halo o alquilo;
n es 1,2, 3 o 4; y
Rc es hidrógeno, ciano, halo, alquilo o alcoxi.

En algunos casos, R_2 es ciano, halo o alquilo. En algunos casos, R_2 es halo o alquilo. En algunos casos, R_2 es flúor, cloro, bromo o yodo. En algunos casos, R_2 es fluoroalquilo. En algunos casos más, R_2 es $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$.

En algunos casos, R_3 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, heteroalquilo o acilo; o R_2/R_3 y los átomos a los que están unidos pueden formar opcionalmente un carbociclo de 5 o 6 miembros con al menos un carbono hibridado sp^3. En un caso más, R_3 es halo, ciano o alquilo. En aún otro caso más, R_3 es $-(CH_2)_nOH$, en el que n es 1,2 o 3.

En algunos casos, R_2/R_3 y los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 o 6 miembros con al menos un carbono sp^3. Los compuestos representativos con el carbociclo incluyen los siguientes:


,

,

,

,

y

,

en donde el carbociclo formado enlazando R_2 y R_3 opcionalmente puede estar sustituido con flúor, cloro, hidroxi, alquilo o heteroalquilo. En un caso más, el o los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halo, alquilo C1-C4, C1-C4 alcoxi y ciano.

En algunos casos, R_3 es hidrógeno, R_4 es $-S(=O)_2R_a$ o $-S(=O)(=NR_b)R_d$, en donde R_a es fluoroalquilo, R_b es hidrógeno, ciano o alquilo y R_d es alquilo.

En algunos casos, R_4 es halo, ciano, fluoroalquilo, sulfinilo, sulfonamida, sulfonilo o sulfoximinilo. En algunos casos, R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo. En algunos casos, R_4 es fluoroalquilo, sulfonamida, sulfonilo o sulfoximinilo.

En algunos casos, R_4 es $-S(=O)_2R_a$, en donde R_a es alquilo o cicloalquilo. En un caso más, R_a es alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con uno o más flúor. Los ejemplos adecuados de alquilo C1-C4 sustituido con flúor incluyen $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, CH_2CH_2F, $-CHFCH_3$ y $-CF_2CH_3$. En aún otro caso más, R_a es metilo, opcionalmente sustituido con uno o más flúor.

En algunos casos, R_4 es $-S(=O)(=NR_b)R_a$, en donde R_a es alquilo o cicloalquilo y R_b es hidrógeno, ciano o alquilo. En

un caso más, R_a es alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con uno o más flúor. Los ejemplos adecuados de alquilo C1-C4 sustituido con flúor incluyen $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, CH_2CH_2F, $-CHFCH_3$ y $-CF_2CH_3$.

En algunos casos, R_4 es $-S(=O)_2-N(R_a)_2$, en donde cada R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y al menos un R_a es hidrógeno. En un caso más, ambos R_a son hidrógeno. En otro caso más, un R_a es hidrógeno y el otro R_a es alquilo C1-C4.

En algunos casos, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CN$, $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N-CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N-CN)CF_3$.

En algunos casos, R_5 es hidrógeno. En algunos casos más, R_5 es alquilo C1-C4. En un caso más, R_5 es metilo.

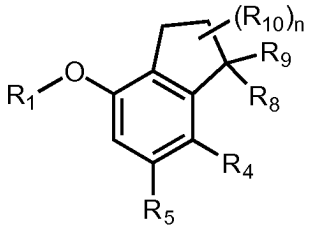
En algunos casos, R_3 es $-CH_2OH$ y R_4 es fluoroalquilo, sulfonamida, sulfonilo, sulfinilo o sulfoximinilo. En un caso más, R_2 es halo, ciano o alquilo. En aún otro caso más, R_5 es hidrógeno.

En algunos casos, R_2 es halo, ciano o alquilo; R_3 es $-CH_2OH$; R_4 es fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo; R_5 es hidrógeno; y R_c es halo, ciano o alquilo. En un caso más, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N-CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N-CN)CF_3$.

En algunos casos, R_2/R_3 y los átomos a los que están unidos forman un carbociclo de 5 o 6 miembros con al menos un carbono sp^3 y R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo. En un caso más, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CN$, $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N-CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N-CN)CF_3$. En aún otro caso más, R_5 es hidrógeno.

En algunos casos, Rc es ciano, halo, alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula III



III,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

n es 1,2, 3 o 4;
R_1 es fenilo o piridilo, en donde dicho fenilo o piridilo está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 y ciano;
R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfinilo, sulfonamida, sulfonilo o sulfoximinilo;
R_5 es hidrógeno, halo o alquilo sin sustituir;
R_8 es hidrógeno, hidroxi, alcoxi sin sustituir, alquilamino sin sustituir o amino;
R_9 es hidrógeno, alquilo sin sustituir, alquenilo sin sustituir o alquinilo sin sustituir o R_8 y R_9 juntos forman oxo u oxima; y
cada uno de R_{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, hidroxi y alquilo sin sustituir; o dos R_{10} y el átomo o átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sin sustituir de 3 a 8 miembros o un heterocicloalquilo sin sustituir.

En una realización adicional, R_4 es fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo.

En algunas realizaciones, R_4 es $-S(=O)_2R_a$, en donde R_a es alquilo o cicloalquilo. En una realización adicional, R_a es alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con uno o más flúor. Los ejemplos adecuados de alquilo C1-C4 sustituido con flúor incluyen $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, CH_2CH_2F, $-CHFCH_3$ y $-CF_2CH_3$. En otra realización más, R_a es metilo, opcionalmente sustituido con uno o más flúor.

En algunas realizaciones, R_4 es $-S(=O)(=NR_b)R_a$, en donde R_a es alquilo o cicloalquilo y R_b es hidrógeno, ciano o alquilo. En una realización adicional, R_a es alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con uno o más flúor. Los ejemplos adecuados de alquilo C1-C4 sustituido con flúor incluyen $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, CH_2CH_2F, -

$CHFCH_3$ y $-CF_2CH_3$.

En algunas realizaciones, R_4 es $-S(=O)_2-N(R_a)_2$, en donde cada uno de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y al menos un R_a es hidrógeno. En una realización adicional, ambos R_a son hidrógeno. En otra realización adicional, un R_a es hidrógeno y el otro R_a es alquilo C1-C4.

En algunas realizaciones, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en -CN, $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$.

En algunas realizaciones, R_8 es hidroxi o amino. En una realización adicional, R_8 es hidroxi. En otra realización adicional, R_8 es amino.

En algunas realizaciones, R_{10} es flúor. En una realización adicional, n es 1,2 o 3.

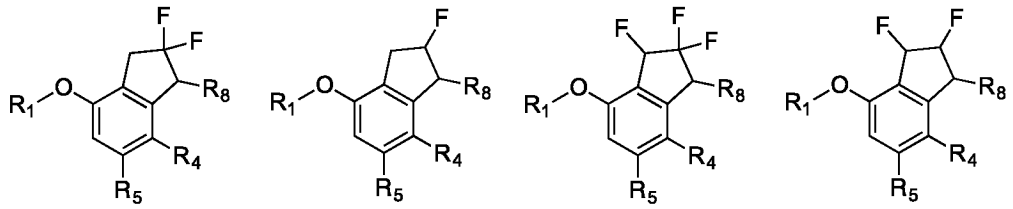
En algunas realizaciones, R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo y R_8 es hidroxi o amino. En una realización adicional, R_9 es hidrógeno. En otra realización adicional, R_{10} es flúor. En otra realización más, n es 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones, R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfonilo, sulfinilo o sulfoximinilo; R_8 es hidroxi o amino; R_{10} es flúor; n es 1,2 o 3; y R_5 es hidrógeno. En una realización adicional, R_9 es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_8 es hidroxi o amino y R_9 es hidrógeno. En una realización adicional, R_{10} es flúor. En otra realización más, n es 1,2 o 3.

En algunas realizaciones, R_8 es hidroxi o amino, R_9 es hidrógeno, R_{10} es flúor, n es 1,2 o 3 y R_5 es hidrógeno. En una realización adicional, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en -CN, $-CF_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_3$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N\text{-}CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N\text{-}CN)CF_3$.

Como se describe en el presente documento, la presente divulgación también proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula IVa, IVb, IVc o IVd:

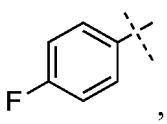


IVa IVb IVc IVd ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

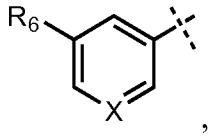
R_1 es arilo o heteroarilo;
R_4 es nitro, halo, ciano, alquilo, sulfinilo, sulfonamida, sulfonilo o sulfoximinilo;
R_5 es hidrógeno, halo o alquilo; y
R_8 es hidrógeno, hidroxi, alcoxi, alquilamino o amino.

En algunos casos, R_1 es arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico. En algunos casos más, R_1 es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo, alcoxi y ciano. En un caso más, R_1 es



,

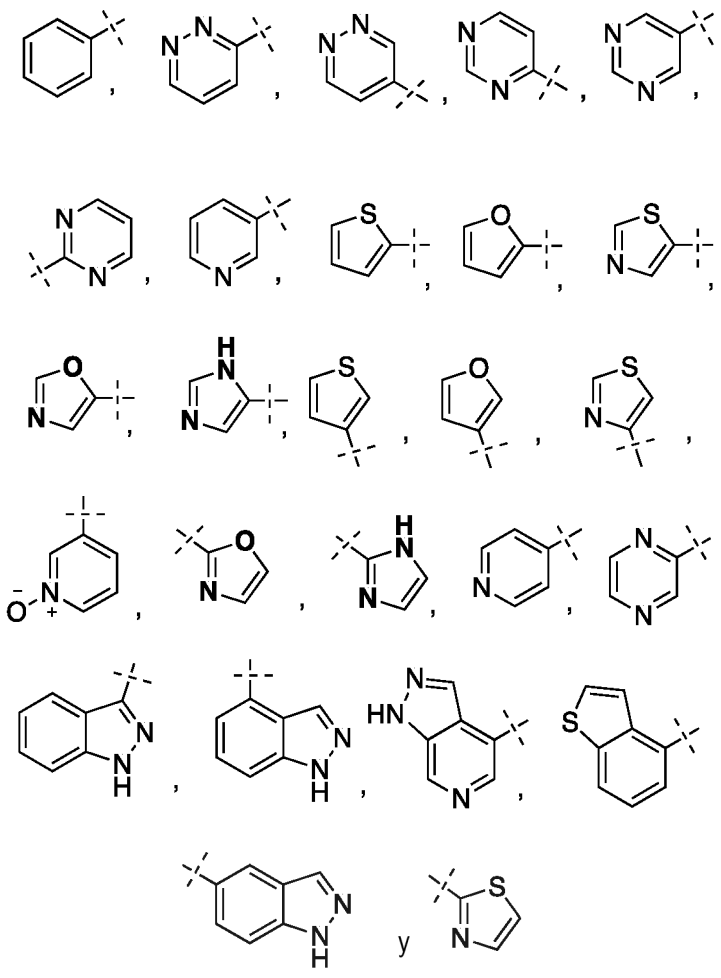
en donde el anillo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, halo, alquilo y alcoxi. En otro caso más, R_1 es



en donde X es N o CR_7, R_6 es ciano, halo, alquilo o alcoxi y R_7 es hidrógeno, ciano, halo, alquilo o alcoxi.

En algunos casos, R_1 es heteroarilo bicíclico que tiene al menos un átomo N.

En algunos casos, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en:



y los anillos especificados para R_1 opcionalmente pueden sustituirse por uno o más de los sustituyentes descritos para arilo y heteroarilo. En un caso más, el o los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halo, alquilo C1-C4, C1-C4 alcoxi y ciano.

En algunos casos, R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfinilo, sulfonamida, sulfonilo o sulfoximinilo. En un caso más, R_4 es fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo.

En algunos casos, R_4 es $-S(=O)_2R_a$, en donde R_a es alquilo o cicloalquilo. En un caso más, R_a es alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con uno o más flúor. Los ejemplos adecuados de fluoroalquilo incluyen $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, CH_2CH_2F, $-CHFCH_3$ y $-CF_2CH_3$. En aún otro caso más, R_a es metilo, opcionalmente sustituido con uno o más flúor.

En algunos casos, R_4 es $-S(=O)(=NR_b)R_a$, en donde R_a es alquilo o cicloalquilo y R_b es hidrógeno, ciano o alquilo. En un caso más, R_a es alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con uno o más flúor. Los ejemplos adecuados de fluoroalquilo incluyen $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, CH_2CH_2F, $-CHFCH_3$ y $-CF_2CH_3$.

En algunos casos, R_4 es $-S(=O)_2-N(R_a)_2$, en donde cada R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y al menos un R_a es hidrógeno. En un caso más, ambos R_a son hidrógeno. En otro caso más, un R_a es hidrógeno y el otro R_a es alquilo C1-C4.

En algunos casos, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en -CN, $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N-CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N-CN)CF_3$.

En algunos casos, R_5 es hidrógeno o alquilo. En algunos casos más, R_5 es alquilo. En un caso más, R_5 es alquilo C1-C4.

En algunos casos, R_8 es hidroxi. En algunos casos más, R_8 es amino.

En algunos casos, R_1 es heteroarilo bicíclico y R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo. En un caso más, R_5 es hidrógeno. En otro caso más, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en -CN, $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N-CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N-CN)CF_3$.

En algunos casos, R_1 es heteroarilo bicíclico; R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfonilo, sulfinilo o sulfoximinilo; R_8 es hidroxi o amino; y R_5 es hidrógeno. En un caso más, R_8 es hidroxi. En otro caso más, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en -CN, $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N-CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N-CN)CF_3$.

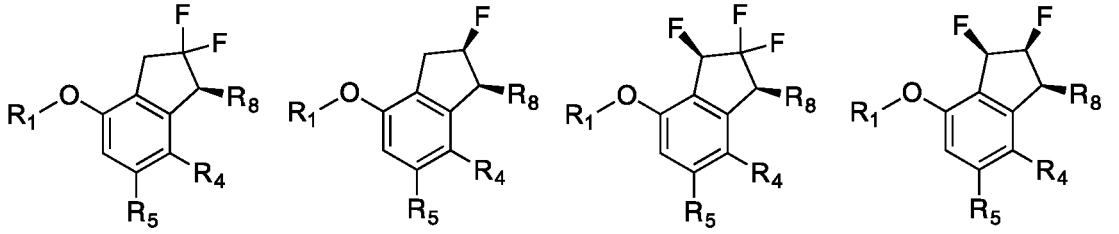
En algunos casos, R_1 es fenilo o heteroarilo monocíclico y R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo. En un caso más, R_5 es hidrógeno. En otro caso más, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en -CN, $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N-CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N-CN)CF_3$.

En algunos casos, R_1 es fenilo o heteroarilo monocíclico; R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo; R_8 es hidroxi o amino; y R_5 es hidrógeno. En un caso más, R_8 es hidroxi. En otro caso más, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en -CN, $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N-CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N-CN)CF_3$.

En algunos casos, R_1 es fenilo o heteroarilo monocíclico y R_8 es hidroxi o amino. En un caso más, R_5 es hidrógeno. En otro caso más, R_5 es alquilo. En aún otro caso más, R_5 es alquilo C1-C4.

En algunos casos, R_1 es heteroarilo bicíclico y R_8 es hidroxi o amino. En un caso más, R_5 es hidrógeno. En otro caso más, R_5 es alquilo. En aún otro caso más, R_5 es alquilo C1-C4.

Como se describe en el presente documento, la presente divulgación también proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula Va, Vb, Vc o Vd:

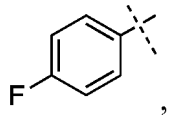


Va , Vb , Vc , Vd ,

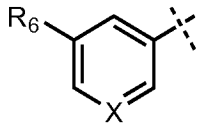
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

R_1 es arilo o heteroarilo;
R_4 es halo, ciano, alquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo;
R_5 es hidrógeno, halo o alquilo; y
R_8 es hidroxi o amino.

En algunos casos, R_1 es fenilo o heteroarilo monocíclico. En algunos casos más, R_1 es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo, alcoxi y ciano. En un caso más, R_1 es



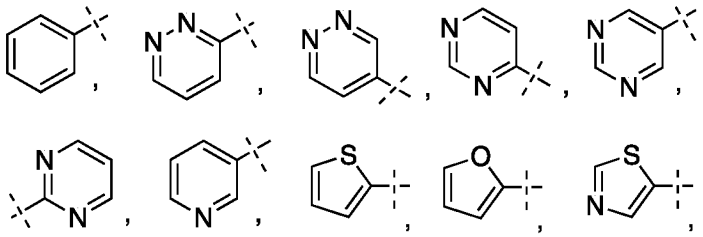
en donde el anillo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, halo, alquilo o alcoxi. En otro caso más, R_1 es

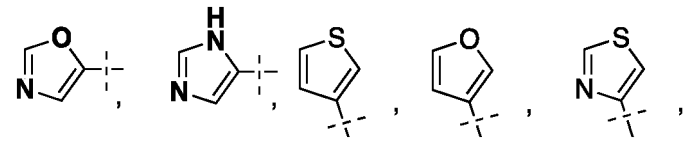


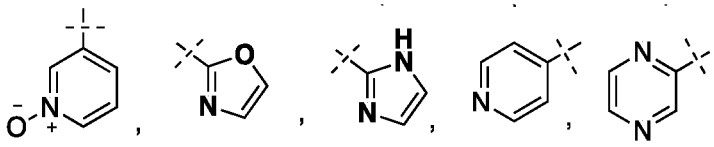
en donde X es N o CR_7, R_6 es ciano, halo, alquilo o alcoxi y R_7 es hidrógeno, ciano, halo, alquilo o alcoxi.

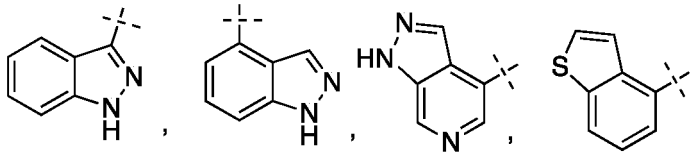
En algunos casos, R_1 es heteroarilo bicíclico.

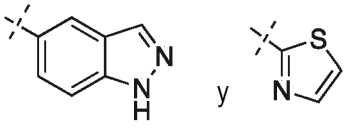
En algunos casos, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en:











y los anillos especificados para R_1 opcionalmente pueden sustituirse por uno o más de los sustituyentes descritos para arilo y heteroarilo. En un caso más, el o los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halo, alquilo

C1-C4, C1-C4 alcoxi y ciano.

En algunos casos, R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfonilo, sulfinilo o sulfoximinilo.

En algunos casos, R_4 es $-S(=O)_2R_a$, en donde R_a es alquilo o cicloalquilo. En un caso más, R_a es alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con uno o más flúor. Los ejemplos adecuados de alquilo C1-C4 sustituido con flúor incluyen $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, CH_2CH_2F, $-CHFCH_3$ y $-CF_2CH_3$. En aún otro caso más, R_a es metilo, opcionalmente sustituido con uno o más flúor.

En algunos casos, R_4 es $-S(=O)(=NR_b)R_a$, en donde R_a es alquilo o cicloalquilo y R_b es hidrógeno, ciano o alquilo. En un caso más, R_a es alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con uno o más flúor. Los ejemplos adecuados de alquilo C1-C4 sustituido con flúor incluyen $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, CH_2CH_2F, $-CHFCH_3$ y $-CF_2CH_3$.

En algunos casos, R_4 es $-S(=O)_2-N(R_a)_2$, en donde cada R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y al menos un R_a es hidrógeno. En un caso más, ambos R_a son hidrógeno. En otro caso más, un R_a es hidrógeno y el otro R_a es alquilo C1-C4.

En algunos casos, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CN$, $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N-CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N-CN)CF_3$.

En algunos casos, R_5 es hidrógeno o alquilo. En algunos casos más, R_5 es alquilo. En un caso más, R_5 es alquilo C1-C4.

En algunos casos, R_8 es hidroxi. En algunos casos más, R_8 es amino.

En algunos casos, R_1 es heteroarilo bicíclico y R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfonilo, sulfinilo o sulfoximinilo. En un caso más, R_5 es hidrógeno. En aún otro caso más, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CN$, $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N-CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N-CN)CF_3$.

En algunos casos, R_1 es heteroarilo bicíclico; R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfonilo, sulfinilo o sulfoximinilo; R_8 es hidroxi o amino; y R_5 es hidrógeno. En un caso más, R_8 es hidroxi. En aún otro caso más, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CN$, $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N-CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N-CN)CF_3$.

En algunos casos, R_1 es fenilo o heteroarilo monocíclico y R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfonilo, sulfinilo o sulfoximinilo. En un caso más, R_5 es hidrógeno. En aún otro caso más, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CN$, $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N-CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N-CN)CF_3$.

En algunos casos, R_1 es fenilo o heteroarilo monocíclico; R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfonilo, sulfinilo o sulfoximinilo; R_8 es hidroxi o amino; y R_5 es hidrógeno. En un caso más, R_8 es hidroxi. En aún otro caso más, R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CN$, $-CF_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2F$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-S(=O)(=NH)CH_2F$, $-S(=O)(=NH)CHF_2$, $-S(=O)(=NH)CF_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_3$, $-S(=O)(=N-CN)CH_2F$, $-S(=O)(=N-CN)CHF_2$ y $-S(=O)(=N-CN)CF_3$.

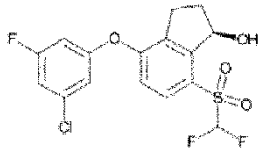
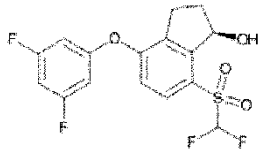
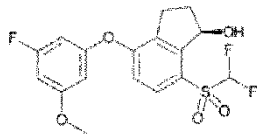
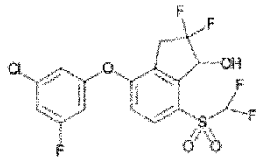
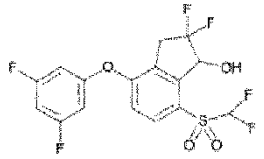
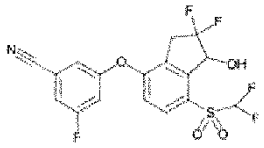
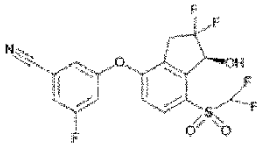
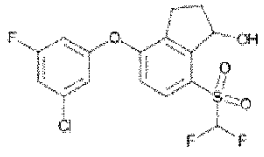
En algunos casos, R_1 es fenilo o heteroarilo monocíclico y R_8 es hidroxi o amino. En un caso más, R_5 es hidrógeno. En otro caso más, R_5 es alquilo. En aún otro caso más, R_5 es alquilo C1-C4.

En algunos casos, R_1 es heteroarilo bicíclico y R_8 es hidroxi o amino. En un caso más, R_5 es hidrógeno. En otro caso más, R_5 es alquilo. En aún otro caso más, R_5 es alquilo C1-C4.

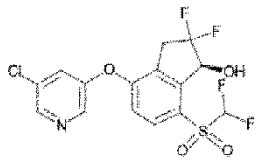
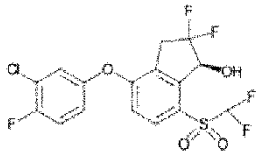
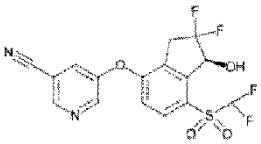
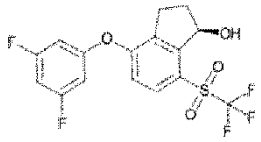
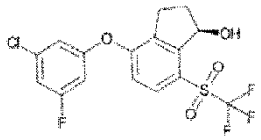
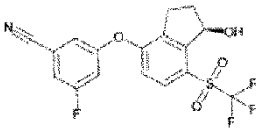
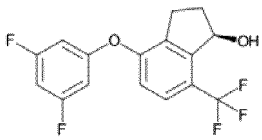
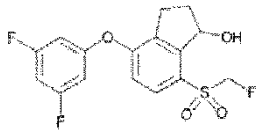
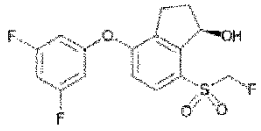
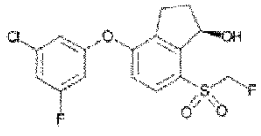
En algunos casos, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas Va-Vd tiene un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 81 %, al menos aproximadamente el 82 %, al menos aproximadamente el 83 %, al menos aproximadamente el 84 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 86 %, al menos aproximadamente el 87 %, al menos aproximadamente el 88 %, al menos aproximadamente el 89 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 91 %, al menos aproximadamente el 92 %, al menos aproximadamente el 93 %, al menos aproximadamente el 94 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o incluso mayor. En algunos casos, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas Va-Vd tiene un exceso enantiomérico de aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 81 %, aproximadamente el 82 %, aproximadamente el 83 %, aproximadamente el 84 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 86 %,

aproximadamente el 87 %, aproximadamente el 88 %, aproximadamente el 89 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 91 %, aproximadamente el 92 %, aproximadamente el 93 %, aproximadamente el 94 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 96 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 % o aproximadamente el 99%.

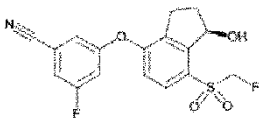
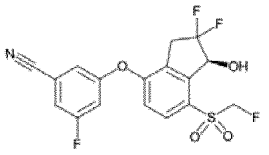
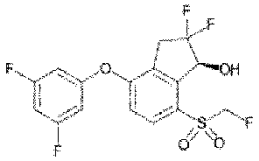
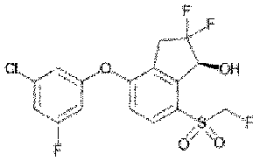
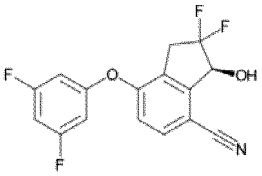
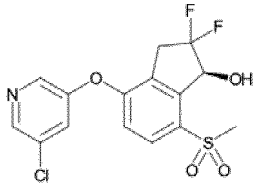
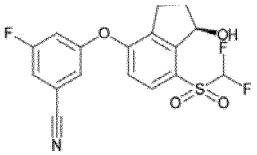
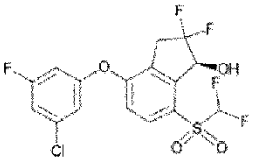
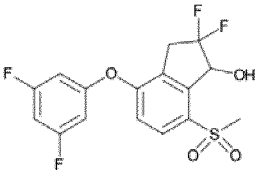
Como se describe en el presente documento, la presente divulgación proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada entre el grupo que consiste en los compuestos siguientes:

Número de ejemplo	Estructura
1	
2	
6	
8	
9	
11	
15	
17	

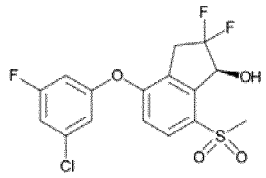
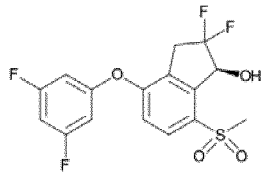
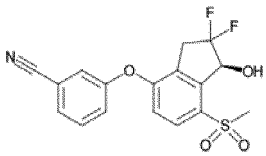
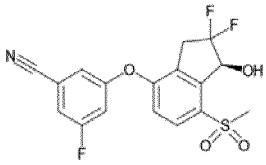
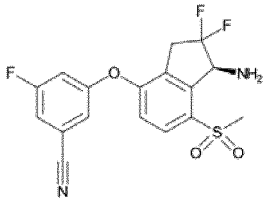
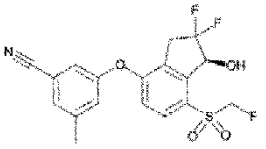
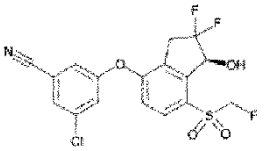
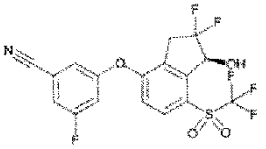
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura
25	
26	
27	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

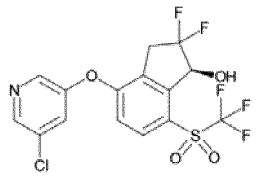
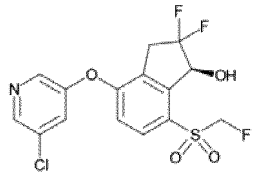
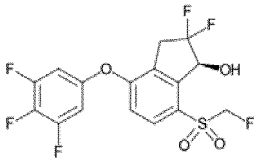
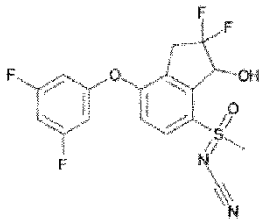
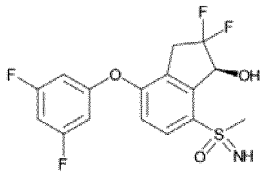
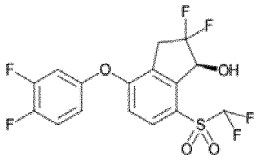
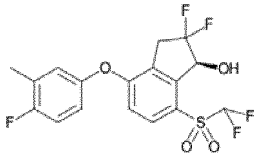
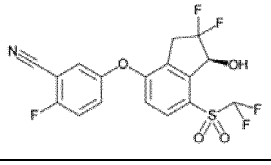
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura
62	
63	
64	
65	
67	
115	
155	
158	
159	

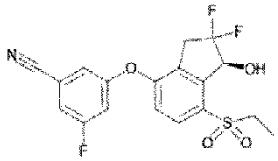
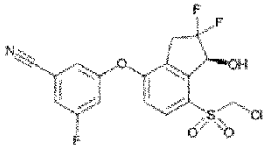
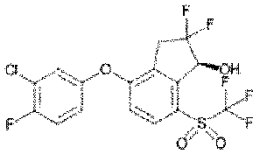
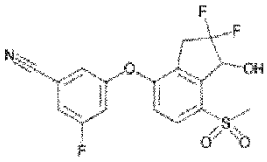
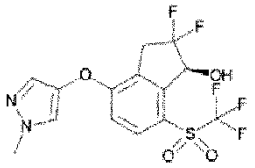
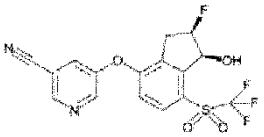
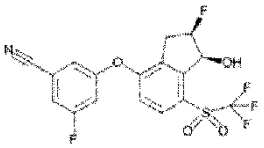
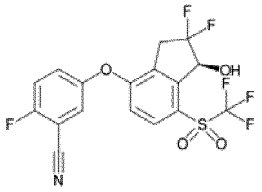
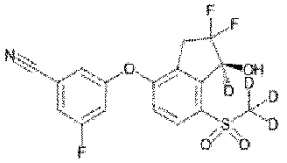
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura
160	
161	
162	
163	
165	
166	
167	
185	

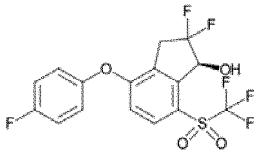
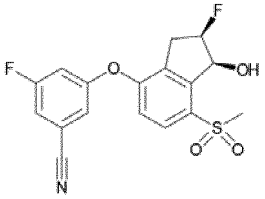
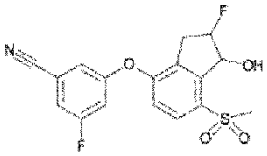
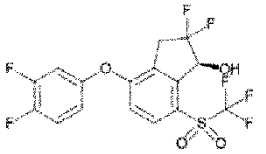
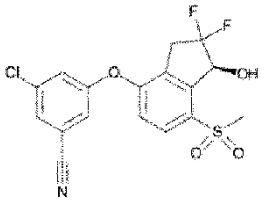
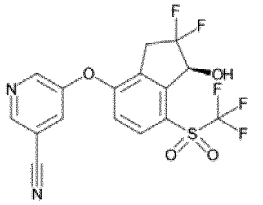
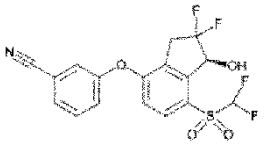
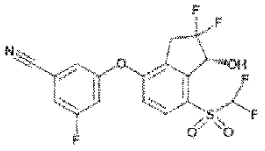
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura
186	
187	
188	
191	
192	
196	
198	
200	

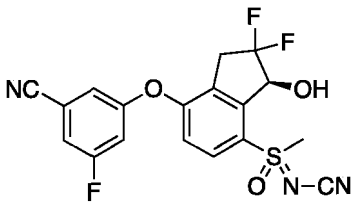
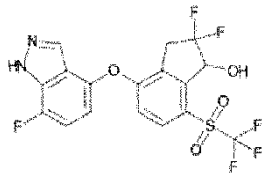
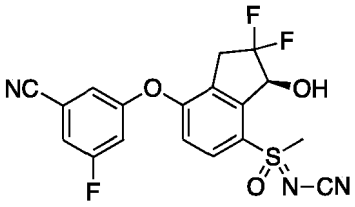
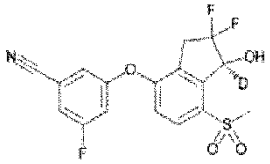
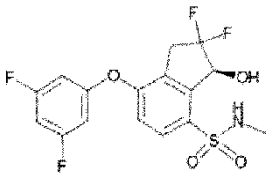
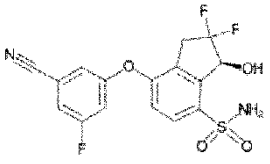
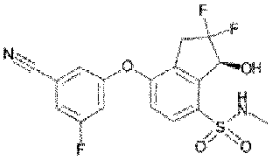
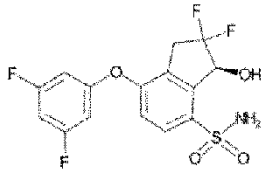
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura
206	
215	
221	
223	
224 (Ejemplo de referencia)	
225	
227	
228	
229	

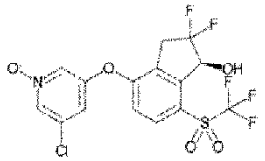
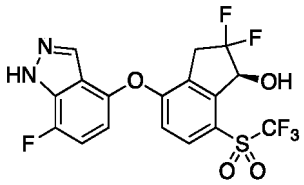
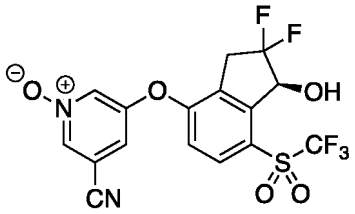
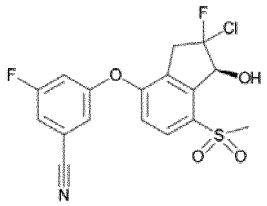
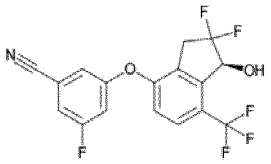
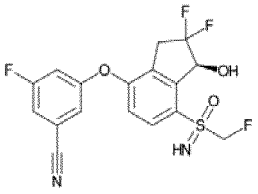
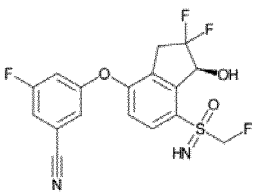
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura
230	
231	
232	
233	
234	
235	
236	
237	

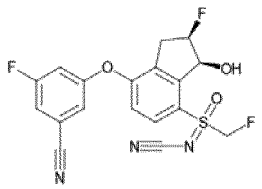
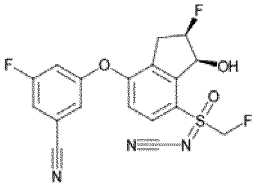
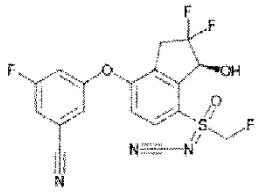
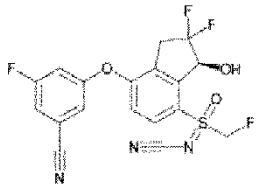
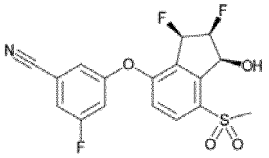
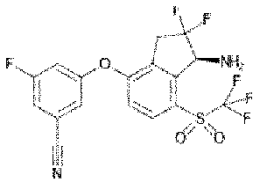
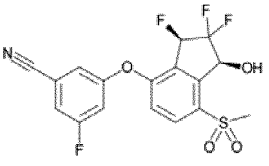
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura
240	
241 (Ejemplo de referencia)	
245	
247	
251	
252	
254	
256	

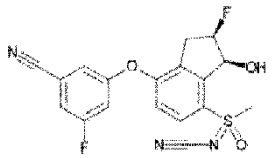
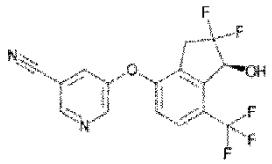
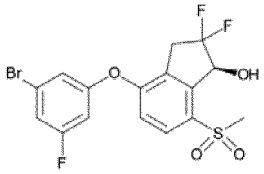
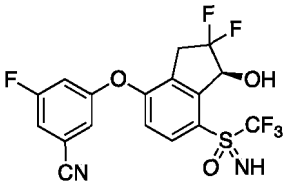
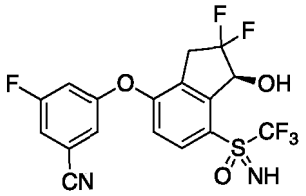
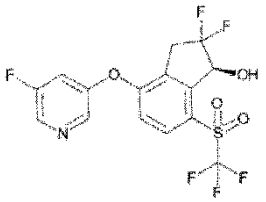
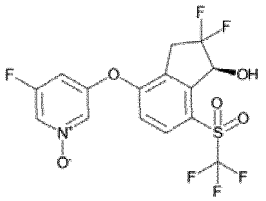
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura
260	
266 (Ejemplo de referencia)	
267	
270	
273	
274	
275	

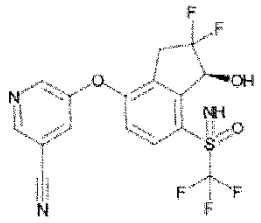
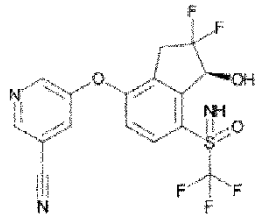
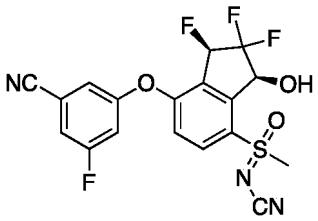
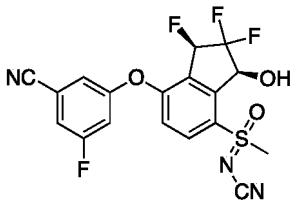
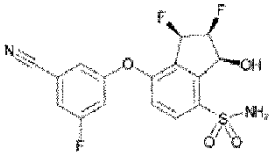
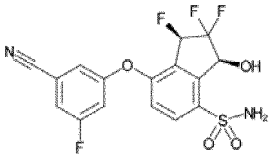
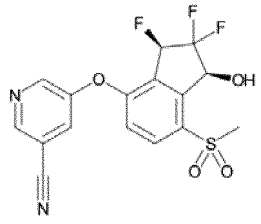
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura
276	
277	
285	
286	
289	
290	
292	

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura
302	
303	
304	
305	
306	
309	
310	

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura
314	
315	
316	
317	
336	
338	
342	

Métodos de uso

Las entidades químicas descritas en el presente documento son útiles para el tratamiento o en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por HIF-2α, incluyendo el cáncer. Se ha relacionado un papel de HIF-2α con la tumorigénesis y la progresión tumoral en muchos cánceres humanos. Uno de los vínculos más fuertes entre la actividad de HIF-2α y la enfermedad es en el carcinoma de células renales (RCC), incluyendo carcinoma de células renales de células claras (ccRCC) (revisado en Shen y Kaelin, Seminars in Cancer Biology 23: 18-25, 2013). Más del ochenta por ciento de los ccRCC tiene VHL defectuosa ya sea mediante eliminación, mutación o modificación postraduccional. La VHL defectuosa en ccRCC da como resultado proteínas HIF-α constitutivamente activas, independientemente del nivel de oxígeno. Una serie de estudios que utilizan enfoques de ganancia de función y pérdida de función en modelos de ratones con xenoinjertos han demostrado claramente que HIF-2α es el sustrato oncogénico clave de VHL (Kondo, et al. Cancer Cell 1: 237-246, 2002; Kondo, et al. PLoS Biology 1: 439-444, 2002; Maranchi, et al. Cancer Cell 1: 247-255, 2002; Zimmer, et al. Mol. Cancer Res 2: 89-95, 2004). En estos estudios, la supresión génica biológica de HIF-2α en los tumores nulos para VHL inhibió la formación de tumores de manera análoga a la reintroducción de VHL y la sobreexpresión de HIF-2α superó la función supresora de tumores de VHL. Además, se ha relacionado el polimorfismo de un solo nucleótido en HIF-2α que hace a HIF-2α refractaria a la degradación mediada por PHD con un mayor riesgo de cáncer de riñón. Además, los análisis inmunohistoquímicos de células tubulares renales morfológicamente normales muestran activación de HIF, lo que respalda un papel patológico temprano dominante en la enfermedad (Mandriota et al. Cancer Cell 1: 459-468, 2002; Raval, et al. Mol. Cell. Biol. 25: 5675-5686, 2005). Además de su papel en la iniciación tumoral, el eje VHL-HIF-2α se ha relacionado con la metástasis del tumor de ccRCC (Vanharanta et al. Nature Medicine 19: 50-59, 2013). Los estudios genéticos sobre HIF-1α han llevado a la hipótesis de que HIF-1α actúa como un supresor de tumores en el cáncer de riñón. HIF-1α reside en un cromosoma frecuentemente eliminado en el ccRCC y la eliminación de HIF-1α aumenta el crecimiento del tumor en ratones (revisado en Shen y Kaelin, Seminars in Cancer Biology 23: 18-25, 2013). En conjunto, estos datos respaldan de manera abrumadora la potencial utilidad terapéutica de los agentes dirigidos contra HIF-2α para el tratamiento del ccRCC.

La enfermedad VHL es un síndrome autosómico dominante que no solo predispone a los pacientes al cáncer de riñón (~70 % de riesgo de por vida), sino también a los hemangioblastomas, feocromocitoma y tumores neuroendocrinos pancreáticos. La enfermedad de VHL da como resultado tumores con proteínas HIF-α constitutivamente activas, la mayoría de las cuales dependen de la actividad de HIF-2α (Maher, et al. Eur. J. Hum. Genet. 19: 617-623, 2011). HIF-2α se ha relacionado con los cánceres de la retina, la glándula suprarrenal y el páncreas a través tanto de la enfermedad de VHL como de mutaciones activadoras. Recientemente, se han identificado mutaciones de HIF-2α de ganancia de función en la eritrocitosis y el paraganglioma con policitemia (Zhuang, et al. NEJM 367: 922-930, 2012; Percy, et al. NEJM 358: 162-168, 2008; y Percy, et al. Am. J. Hematol. 87: 439-442, *2012).* De forma destacable, se ha demostrado que una serie de productos génicos diana de HIF- 2α (por ejemplo, VEGF, PDGF y ciclina D1) desempeñan papeles cruciales en los cánceres procedentes del riñón, hígado, colon, pulmón y cerebro. De hecho, se han aprobado para el tratamiento de estos cánceres terapias dirigidas contra uno de los productos génicos clave regulados por HIF-2α, VEGF.

Debido a la mala vascularización, el ambiente intratumoral de los tumores de rápido crecimiento es normalmente hipóxico, una condición que activa HIF-α que apoya la supervivencia y proliferación de células tumorales. Los estudios han demostrado una correlación entre la sobreexpresión de HIF-2 α y un pronóstico desfavorable en varios cánceres, incluyendo astrocitoma, mamario, cervical, colorrectal, glioblastoma, glioma, cabeza y cuello, hepatocelular, no microcítico de pulmón, melanoma, neuroblastoma, ovario y próstata, refrendando a HIF-2α como diana terapéutica para estas enfermedades (revisado en Keith, et al. Nature Rev. Cancer 12: 9-22, 2012). Asimismo, Se ha observado en muchos cánceres la inactivación epigenética de la expresión de VHL y, por lo tanto, la activación constitutiva de las proteínas HIF-α, incluyendo el RCC, mieloma múltiple, retinoblastoma, NSCLC, tumores endocrinos pancreáticos, carcinoma de células escamosas, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y carcinoma de células escamosas esofágico (revisado en Nguyen, et al. Arch. Pharm. Res 36: 252-263, 2013).

Específicamente, se ha demostrado que HIF-2 α desempeña un papel importante en el cáncer colorrectal mutante para APC a través del control de genes implicados en la proliferación, la utilización del hierro y la inflamación (Xue, et al. Cancer Res 72: 2285-2293, 2012; y Xue y Shah, Carcinogenesis 32: 163-169, 2013). En el carcinoma hepatocelular (HCC), la supresión génica de HIF-2α en modelos preclínicos redujo la expresión de los genes de VEGF y ciclina D1, tanto *in vitro* como *in vivo,* dando como resultado la inhibición de la proliferación celular y el crecimiento tumoral (He, et al. Cancer Sci. 103: 528-534, 2012). Además, el cincuenta por ciento de los pacientes con NSCLC tienen sobreexpresión de la proteína HIF-2α, que se correlaciona fuertemente con la expresión de VEGF y, lo que es más importante, con una escasa supervivencia global. HIF-1α también está sobreexpresado en muchos pacientes con cáncer de pulmón. Sin embargo, a diferencia de HIF-2α, la expresión de HIF-1α no se correlaciona con una reducción global de la supervivencia (Giatromanolaki, et al. Br. J. Cancer 85: 881-890, 2001). En ratones modificados por ingeniería genética con tumores con HIF-2α no degradable y KRAS mutante, se observó una mayor carga tumoral y una menor supervivencia en comparación con los ratones con solo expresión de KRAS mutante (Kim, et al. J. Clin. Invest. 119: 2160-2170, 2009). Esta investigación demuestra que HIF-2α contribuye al crecimiento del tumor y a la progresión en el cáncer de pulmón y sugiere una relación con el pronóstico clínico en el NSCLC. Además, la actividad de HIF-2α se ha relacionado con la progresión de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el cáncer de

pulmón en modelos de ratón (Karoor, et al. Cancer Prev. Res. 5: 1061-1071,2012). Sin embargo, la eliminación genética de HIF-2α en un modelo de ratón con KRAS mutante aumentó el crecimiento tumoral a través de la reducción del gen supresor de tumores Scgb3a1 (Mazumdar, et al. PNAS 107: 14182-14187, 2010). En total, estos estudios relacionan a HIF-2α con la progresión del cáncer de pulmón, pero sugieren que el mantenimiento del nivel basal de HIF-2α puede ser beneficioso. También se ha demostrado que la actividad de HIF-2α es importante en los cánceres del sistema nervioso central (Holmquist-Mengelbier, et al. Cancer Cell 10: 413-423, 2006 y Li, et al. Cancer Cell 15: 501-513, 2009). En modelos animales preclínicos de neuroblastoma, la supresión génica de HIF-2α redujo el crecimiento tumoral. Además, se correlacionaron los altos niveles de proteína de HIF-2α con la enfermedad avanzada, un mal pronóstico y niveles elevados de VEGF. De manera similar, la escasa supervivencia en el glioma se correlacionó con la expresión de HIF-2 α y la inhibición de HIF-2α en células madre de glioma redujo la proliferación celular y la supervivencia *in vitro* e la iniciación tumoral *in vivo.* Curiosamente, aunque HIF-1α se expresa tanto en progenitores neurales como en células madre de tumores cerebrales, HIF-2α solo se expresa en estas últimas. Además, la supervivencia del glioma está correlacionada con los niveles de HIF-2α pero no con los de HIF-1α.

Aproximadamente el 50 % de los pacientes con cáncer reciben radioterapia, ya sea sola o en combinación con otras terapias. La hipoxia tumoral se ha asociado durante mucho tiempo a la resistencia a la radioterapia. Por tanto, la inhibición de HIF-2α podría mejorar la respuesta a la radiación de las células cancerosas/tumorales. Bhatt y colaboradores demostraron que la disminución de los niveles de HIF-2α da lugar a una mayor sensibilidad a la radiación ionizante en líneas celulares de carcinoma de células renales (Bhatt, et al. BJU Int. 102: 358-363, 2008). Además, Bertout y sus colaboradores demostraron que la inhibición de HIF-2α aumenta la eficacia de la radiación a través de un aumento de la apoptosis dependiente de p53 (Bertout, et al. PNAS 106: 14391-14396, 2009).

Múltiples grupos han informado de intentos para descubrir inhibidores de la actividad de HIF-α. Estos esfuerzos incluyen inhibidores irreversibles, moléculas pequeñas, péptidos cíclicos y productos naturales (Cardoso, et al. Protein Sci. 21: 1885-1896, 2012, *Miranda, et al. 2013,* Mooring, et al. J. Am. Chem. Soc. 135: 10418-10425, 2011, Tan, et al. Cancer Res. 65: 605-612, 2005, y los documentos WO2013011033 y WO2013057101). También se han descrito algunas estrategias indirectas no específicas para bloquear la actividad de la proteína HIF-α (Zimmer, et al. Mole Cell 32: 838-848, 2008 y Carew, et al. PLoS ONE 7: e31120, 2012). Los mecanismos moleculares informados de estos enfoques incluyen niveles disminuidos de ARNm de HIF-1α, disminución de la síntesis de proteínas HIF-1α, aumento de la degradación de HIF-1α, reducción de la heterodimerización de subunidades de HIF, reducción de la unión de HIF al ADN y reducción de la actividad transcripcional de HIF. Por ejemplo, se ha informado de que la acriflavina, un agente antibacteriano, se une directamente al dominio PAS-B de HIF-1α y HIF-2α y bloquea su interacción con HIF-1 β, bloqueando de este modo la transcripción del gen dependiente de HIF y dando lugar a un deterioro del crecimiento del tumor y la vascularización (Lee, et al. PNAS 106: 17910-17915, 2009). Además, se ha informado de que la síntesis de proteínas HIF-1 α se bloquea por varias moléculas que incluyen rapamicina, temsirolimus, everolimus, glicósidos cardíacos, agentes dirigidos a los microtúbulos (taxotere) e inhibidores de la topoisomerasa (topotecan). Los fármacos que inducen la degradación de HIF-1 α incluyen inhibidores de HSP90, por ejemplo, 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina y antioxidantes, tales como ascorbato. Las antraciclinas, tales como doxorrubicina y daunorrubicina, se unen al ADN y bloquean la unión de HIF-1α y HIF-2α en células cultivadas y también bloquean la expresión dependiente de HIF-1α de los factores de crecimiento angiogénicos, lo que da lugar a un deterioro del crecimiento del tumor (Semenza, Trends Pharmacol. Sci. 33: 207-214, 2012). Sin embargo, se ha obtenido un éxito limitado en los intentos de identificar moléculas selectivas que interfieren directamente con la función de HIF-2α, lo que se evidencia por la escasez de programas clínicos (o preclínicos) que se dirijan a este factor de transcripción.

Los trabajos recientes de los profesores Kevin Gardner y Richard Bruick en el Southwestern Medical Center de la Universidad de Texas han revelado un bolsillo de unión a ligando único en un dominio seleccionado de HIF-2α que es necesario para la actividad transcripcional de HIF-2α. Los datos estructurales de alta resolución recogidos frente a uno de los dominios PAS de HIF-2α, tanto de manera individual como en complejos, revelaron una gran cavidad interna hidratada (280 A^3) - altamente inusual para una proteína de este tamaño (Scheuermann et al. PNAS 106: 450-455, 2009 y Key et al. J. Am. Chem. Soc., 131: 17647-17654, 2009). Además, se han identificado moléculas de unión de molécula pequeña al dominio B de PAS de HIF-2α (Rogers, et al. J. Med. Chem. 56: 1739-1747, 2013). La unión de estos ligandos da lugar a la inhibición de la actividad transcripcional de HIF-2α en las células (Scheuermann, et al. Nat Chem Biol. 9: 271-276, 2013).

En un aspecto, los compuestos o sus composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son útiles como inhibidores de HIF-2 α. Por tanto, sin desear quedar ligados a ninguna teoría en particular, los compuestos o sus composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son particularmente útiles para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno donde se asocia la activación de HIF-2α y/o uno o más procesos aguas abajo asociados a la activación o la sobreactivación de HIF-2α con la enfermedad, afección o trastorno. Por consiguiente, en el presente documento se describe un método para tratar o aliviar la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno donde está implicada la activación o sobreactivación de HIF-2α con la patología.

La presente divulgación también proporciona un método para tratar el carcinoma de células renales de un sujeto con un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El RCC es una de las formas de cáncer de riñón más comunes que surge a partir del túbulo convolucionado proximal. El RCC también se conoce como hipernefroma. El tratamiento inicial normalmente es una nefrectomía radical o parcial y sigue siendo

la principal pauta de tratamiento curativo. En los casos donde el tumor está confinado al parénquima renal, la tasa de supervivencia a los 5 años es del 60-70 %, pero se reduce considerablemente cuando se ha dispersado la metástasis. El RCC es generalmente resistente a la radioterapia y la quimioterapia, aunque algunos casos responden a la inmunoterapia. Las terapias dirigidas contra el cáncer, tales como sunitinib, temsirolimus, bevacizumab, axitinib, pazopanib, interferón alfa y sorafenib han mejorado la perspectiva para el RCC (supervivencia libre de progresión), aunque todavía no se ha demostrado una mejor tasa de supervivencia. Los subtipos de RCC incluyen el carcinoma de células renales de células claras, carcinoma papilar de células renales y carcinoma cromofóbico de células renales.

Composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas

Puede formularse un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una composición farmacéutica antes de su administración a un sujeto. La composición farmacéutica puede comprender aditivos adicionales, tales como excipientes, portadores y vehículos farmacéuticamente aceptables. Los excipientes, portadores y vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen agentes de procesado y modificadores del suministro de fármacos, por ejemplo, etilenglicol, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, hidroxipropil-β-ciclodextrina, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico, así como combinaciones de dos cualesquiera o más de los mismos.

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por vía entérica, por vía oral, por vía parenteral, por vía sublingual, por vía rectal o por vía tópica en una dosis unitaria que contiene excipientes, portadores o vehículos farmacéuticamente aceptables. Generalmente, la dosis unitaria es una dosis suficiente para que el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable logre el efecto terapéutico deseado. Los modos adecuados de administración incluyen oral, subcutánea, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intraocular, subdural, vaginal, gastrointestinal.

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable descrita en el presente documento puede estar en cualquier forma adecuada para el propósito de administración previsto, incluyendo, por ejemplo, una forma farmacéutica sólida o líquida. La forma farmacéutica líquida puede incluir una solución, suspensión, gel suave, jarabe, elixir o emulsión. En la preparación de soluciones, suspensiones y emulsiones normalmente se usan portadores líquidos. Los portadores líquidos contemplados para su uso en la práctica de la presente invención incluyen, por ejemplo, agua, solución salina, etilenglicol, propilenglicol, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, aceites o grasas farmacéuticamente aceptables, así como mezclas de dos o más de los mismos. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados, tales como solubilizantes, emulsionantes, nutrientes, tampones, conservantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes monohídricos, tales como etanol y alcoholes polihídricos, tales como glicoles. Los aceites adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol. Para administración parenteral, el portador también puede ser un éster oleoso, tal como miristato de isopropilo. Las composiciones de la presente invención también pueden estar en forma de nanopartículas, micropartículas, microcápsulas, encapsulados liposomales, así como combinaciones de dos cualesquiera o más de los mismos. Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, puede mezclarse el compuesto activo con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos.

En los casos de una forma farmacéutica sólida, los ejemplos de dosis diarias de los compuestos descritos en el presente documento que pueden usarse son una cantidad eficaz dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2 mg por kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5 mg por kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg por kilogramo de peso corporal o de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 300 mg por kilogramo de peso corporal. Cuando se administran por vía oral o por inhalación, los ejemplos de dosis diarias son una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 30 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 40 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 60 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 70 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 80 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 90 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 400 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 600 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 700 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente

800 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 900 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 g o de aproximadamente 20 mg a 300 mg o de aproximadamente 20 mg a 500 mg o de aproximadamente 20 mg a 700 mg o de aproximadamente 20 mg a 1000 mg o de aproximadamente 50 mg a 1500 mg o de aproximadamente 50 mg a 2000 mg. Las dosis diarias fijas incluyen aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1500 mg o aproximadamente 2000 mg, independientemente del peso corporal. Sin embargo, se entiende que los pacientes pediátricos pueden requerir dosis menores y, dependiendo de la gravedad de la enfermedad y del estado del paciente, las dosis pueden variar. El compuesto se administrará preferentemente una vez al día, pero pueden administrarse dos, tres o cuatro veces al día o cada dos días o una o dos veces a la semana.

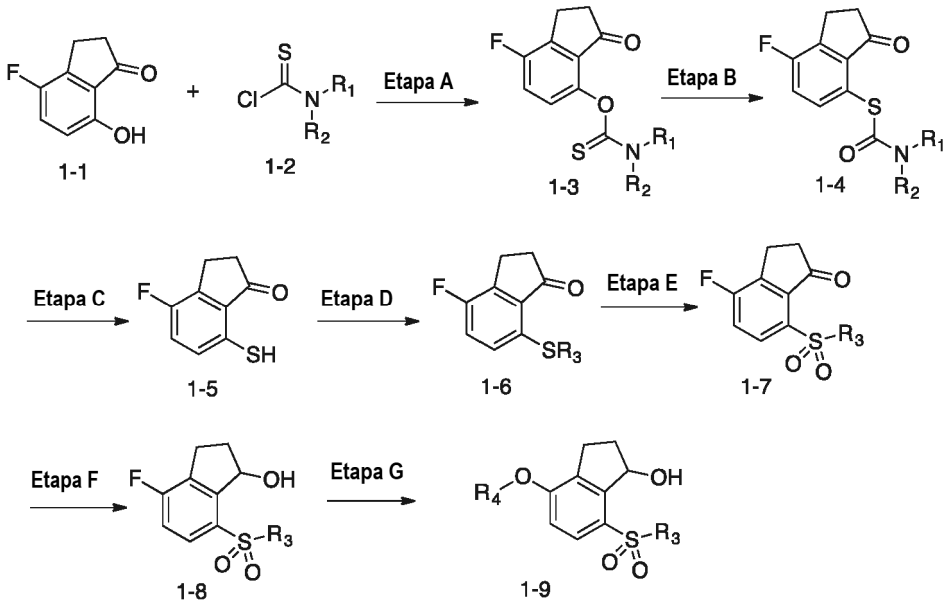
Cuando se formula como un líquido, la concentración de los compuestos descritos en el presente documento puede ser de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 0,1 mg/ml o de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, pero también puede ser de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml o de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. La formulación líquida podría ser una solución o una suspensión. Cuando se formula como un sólido, por ejemplo, como un comprimido o como un polvo para inhalación, la concentración, expresada como el peso de un compuesto dividido entre el peso total, normalmente será de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,1 %, de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 1 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 20 %, de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 40 %, de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 60 %, de aproximadamente un 60 % a aproximadamente un 80 % o de aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 100 %.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Tal como se conoce en la técnica, los liposomas se obtienen generalmente a partir de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman mediante cristales líquidos mono o multilamelares hidratados que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes y/o excipientes. Los lípidos preferidos son fosfolípidos y fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Se conocen en la técnica métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., "Methods in Cell Biology", Volumen XIV, ISBN: 978-0-12-564114-2, Academic Press, Nueva York, N.W., pág. 33 (1976) y Medina, Zhu y Kairemo, "Targeted liposomal drug delivery in cancer", Current Pharm. Des. 10: 2981-2989, 2004. Para obtener información adicional sobre la formulación y administración de medicamentos, véase "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, ISBN- 10: 0781746736, 21.ª edición (2005).

Método de elaboración

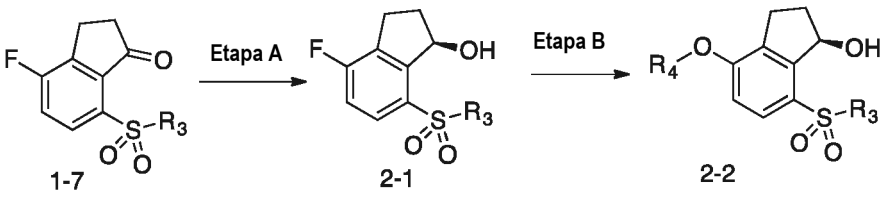
Los compuestos desvelados en el presente documento pueden prepararse mediante las rutas descritas a continuación. Los materiales usados en el presente documento están disponibles en el mercado o se preparan mediante métodos de síntesis habitualmente conocidos en la técnica. Aunque en los esquemas 1-12 se describen y representan diversas etapas, en algunos casos las etapas pueden llevarse a cabo en un orden distinto al orden mostrado. Se pueden realizar diversas modificaciones a estos esquemas de reacción de síntesis y se sugerirán al experto en la técnica con referencia a la divulgación contenida en esta memoria descriptiva. Las numeraciones o los grupos R en cada esquema no corresponden necesariamente a los de las reivindicaciones o a los de otros esquemas o tablas.

Esquema 1

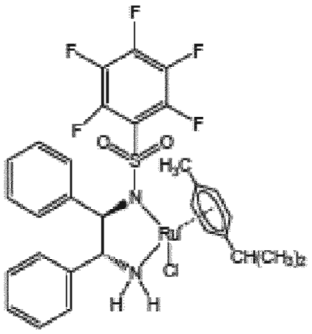


Los compuestos de fórmula 1-9 se pueden preparar de acuerdo con las etapas descritas en el esquema 1. La síntesis comienza con el fenol 1-1. La reacción de 1-1 con el cloruro 1-2 (en donde R_1 y R_2 son independientemente alquilo) proporciona el intermedio 1-3. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado en presencia de una base. Las bases adecuadas para la reacción incluyen bases orgánicas, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano y bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxido sódico, carbonato de cesio, bicarbonato de cesio, carbonato sódico y carbonato potásico. El compuesto 1-3 se somete después a una reacción de reordenamiento para dar el compuesto 1-4. Es necesaria temperatura elevada para que la reordenación tenga lugar. La temperatura puede estar en el intervalo de 100 °C a 300 °C. En algunos casos, está en el intervalo de 180 °C a 240 °C. La hidrólisis del compuesto 1-4 proporciona el tiofenol 1-5, que se alquila para proporcionar el compuesto 1-6. Se puede introducir diversos grupos alquilo. En algunos casos, R_3 es un alquilo C1-C4. En un caso más, R_3 es un fluoroalquilo C1-C4. La oxidación del compuesto 1-6 se puede llevar a cabo mediante diversos métodos conocidos en la técnica, incluyendo oxidación catalizada con $RuCl_3$ en presencia de $NaIO_4$, oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico (mCPBA) y oxidación con Oxone®. La cetona en 1-7 se reduce después para dar el alcohol 1-8, el cual se somete después a una reacción de sustitución aromática nucleófila (SNAr) con un sustrato adecuado R_4OH (en donde R_4 es arilo o heteroarilo) para dar compuestos de fórmula 1-9. La temperatura para llevar a cabo la reacción SNAr puede depender de R_4OH y/o del compuesto 1-8. La reacción puede realizarse en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta 200 °C. En algunos casos, el intervalo de temperatura es desde temperatura ambiente hasta 60 °C. En otros casos más, el intervalo de temperatura es desde 60 °C hasta 100 °C. En otros casos más, el intervalo de temperatura es desde 100 °C hasta 200 °C.

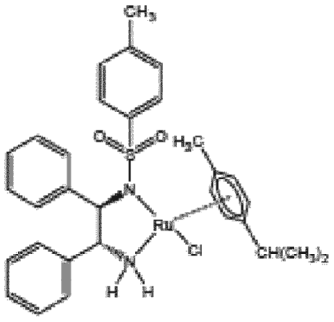
Esquema 2



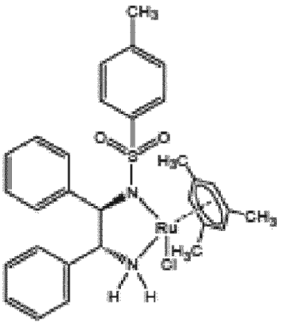
Como alternativa, los compuestos de fórmula 1-9 se pueden preparar asimétricamente para dar compuestos de fórmula 2-2 (Esquema 2). Por ejemplo, puede llevarse a cabo reducción asimétrica directa de la cetona 1-7 (Etapa A) química o enzimáticamente. Para una revisión reciente de la reducción enzimática de las cetonas, véase Moore, *et al.* Acc. Chem. *Res*. 40: 1412-1419, 2007. Los ejemplos de reducción asimétrica química de las cetonas incluyen la reducción de Corey-Bakshi-Shibata (CBS), la hidrogenación asimétrica y la hidrogenación asimétrica por transferencia. En algunos casos, la hidrogenación asimétrica por transferencia se cataliza mediante rutenio. Para ejemplos de métodos y catalizadores para hidrogenación por transferencia catalizada por rutenio, véanse las patentes de EEUU 6.184.381 y 6.887.820. Los catalizadores a modo de ejemplo para hidrogenación asimétrica por transferencia incluyen los siguientes (mostrados como la configuración *R, R*):



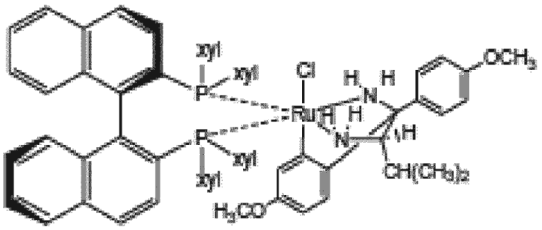
RuCl(FsDPEN)(p-cimeno)



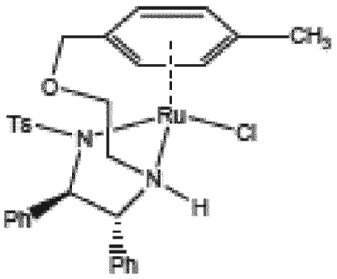
RuCl(TsDPEN)(p-cimeno)



RuCl(TsDPEN)(mesitileno)



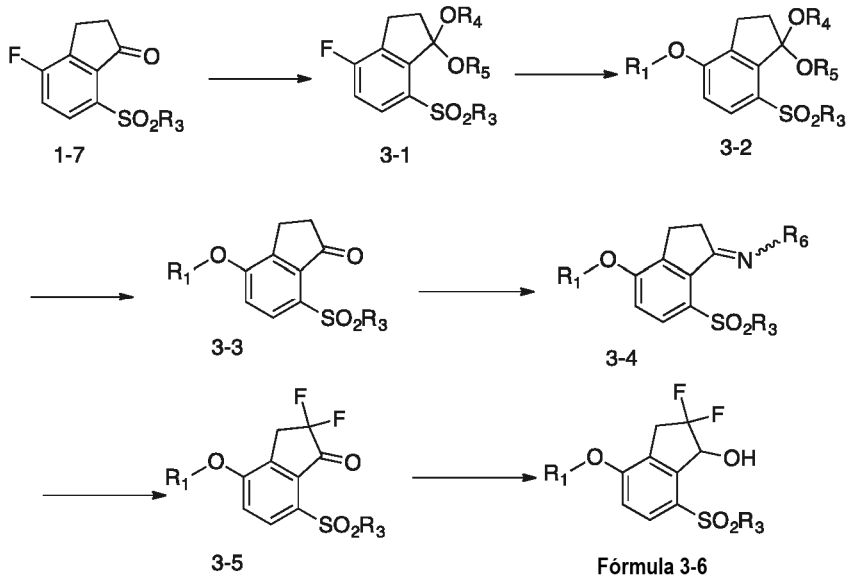
RUCY™



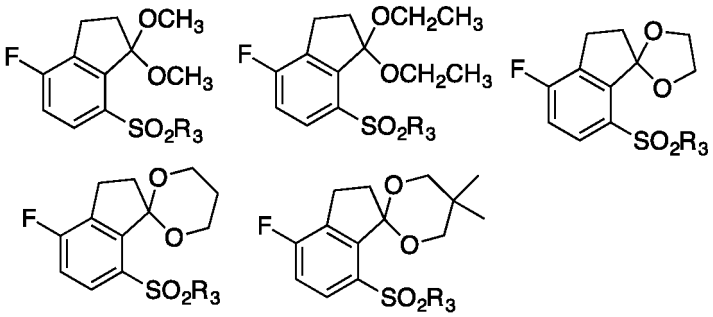
Ts-DENEB

La hidrogenación asimétrica por transferencia puede realizarse a, o por debajo de, temperatura ambiente. En algunos casos, la hidrogenación asimétrica por transferencia se lleva a cabo a aproximadamente 4 °C. El producto alcohólico puede tener un exceso enantiomérico de al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 % o incluso superior. El experto en la técnica entiende bien que cambiar la configuración del catalizador conducirá a un producto con la configuración opuesta. El alcohol quiral 2-1 puede acoplarse con un sustrato adecuado, por ejemplo un fenol, para dar compuestos de fórmula 2-2 sin una pérdida significativa de exceso enatiomérico. La pérdida de exceso enantiomérico (ee) en la etapa de acoplamiento durante 2-2 puede ser inferior a aproximadamente un 1 %, inferior a aproximadamente un 2 %, inferior a aproximadamente un 3 %, inferior a aproximadamente un 4 %, inferior a aproximadamente un 5 %, inferior a aproximadamente un 6 % o inferior a aproximadamente un 8 %.

Esquema 3

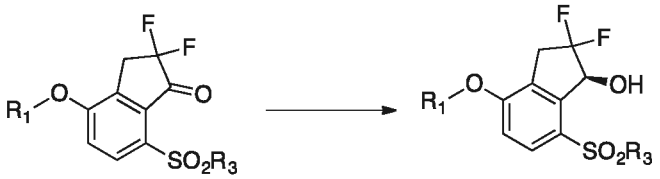


Los compuestos de fórmula 3-6 pueden prepararse de acuerdo con el esquema 3. La cetona en 1-7 se protege con un cetal para dar el compuesto 3-1, en donde cada uno de R_4 y R_5 es independientemente un grupo alquilo. Además, R_4 y R_5 opcionalmente pueden estar conectados para formar un cetal cíclico. Las estructuras a modo de ejemplo del cetal 3-1 incluyen los siguientes:



el cetal 3-1 y un sustrato R_1OH adecuado (en donde R_1 es arilo o heteroarilo) pueden someterse a una reacción de sustitución aromática nucleófila (SNAr) para dar el éter de biarilo 3-2. De forma análoga a la reacción SNAr descrita en la etapa G del esquema 1, la temperatura de reacción puede depender de la reactividad del cetal 3-1 y/o de R_1OH. Después de la desprotección del cetal en 3-2, la cetona 3-3 resultante se condensa con una amina para formar la imina 3-4, en la que R_6 es alquilo. El grupo funcional imina en 3-4 pueden existir en forma de una mezcla de isómeros *E*, *Z*. La fluoración de 3-4 puede realizarse con un reactivo de fluoración, por ejemplo, ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano, para dar la difluorocetona 3-5 después de hidrólisis ácida. Por último, la reducción de la cetona en 3-5 con un donante de hidruro proporciona compuestos de fórmula 3-6.

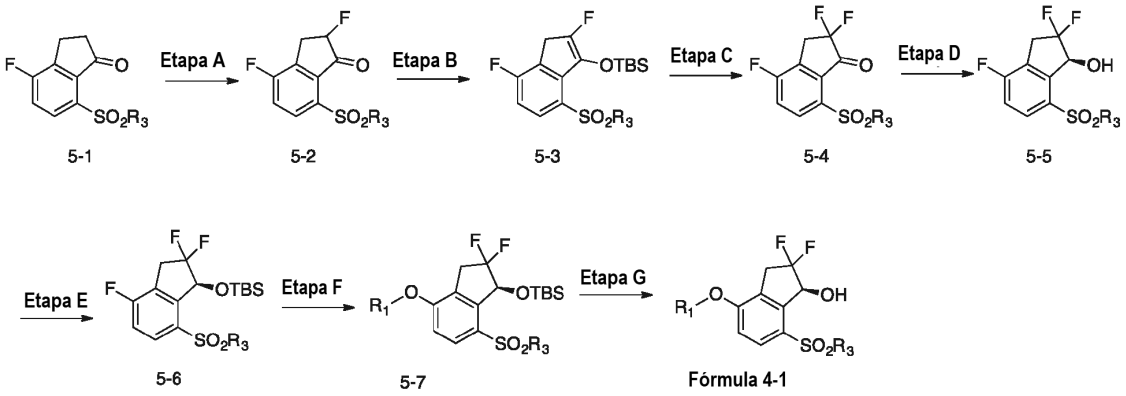
Esquema 4



3-5 Fórmula 4-1

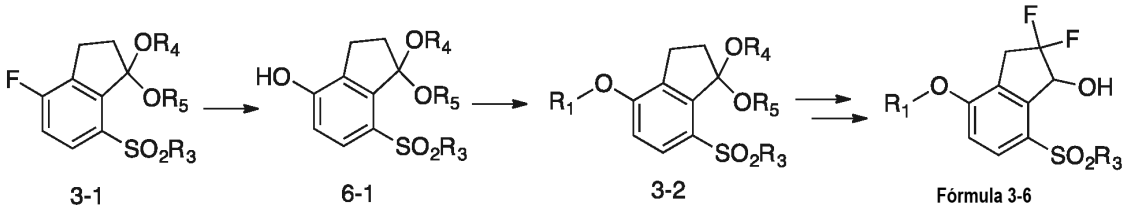
De forma análoga, los compuestos de fórmula 4-1 pueden prepararse de forma asimétrica mediante reducción asimétrica como se describe en el esquema 2. La reducción asimétrica puede dar compuestos de fórmula 4-1 con un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 81 %, al menos aproximadamente el 82 %, al menos aproximadamente el 83 %, al menos aproximadamente el 84 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 86 %, al menos aproximadamente el 87 %, al menos aproximadamente el 88 %, al menos aproximadamente el 89 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 91 %, al menos aproximadamente el 92 %, al menos aproximadamente el 93 %, al menos aproximadamente el 94 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o incluso superior. El exceso enantiomérico de los compuestos 2-2 y 4-1 se puede determinar mediante HPLC o análisis de éster de Mosher. Para la determinación del ee con éster de Mosher, véase Hoye, *et al.* Natural Protocol, 2: 2451, 2007.

Esquema 5



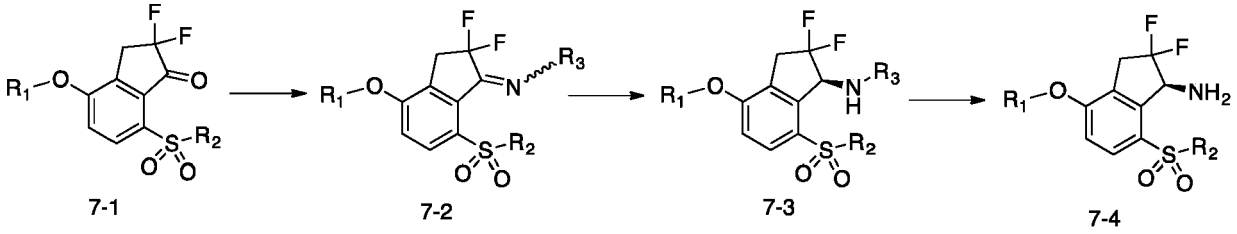
Como alternativa, los compuestos de fórmula 4-1 se preparan de acuerdo con el esquema 5. La cetona en 5-1 se fluora para dar la monofluorocetona 5-2, que después se convierte en un éter de sililenol, por ejemplo, el TBS enol éter 5-3. Otros grupos protectores de sililo, por ejemplo, triisopropilsililo o difenil-t-butilsililo, también se pueden utilizar. El enol éter resultante también se fluora para dar la difluorocetona 5-4, que se somete a una reducción asimétrica, tal como hidrogenación asimétrica por transferencia como se describe en el presente documento, para dar el alcohol quiral 5-5. La protección del resto hidroxilo, seguido de reacción SNAr y después desprotección proporciona compuestos de fórmula 4-1.

Esquema 6

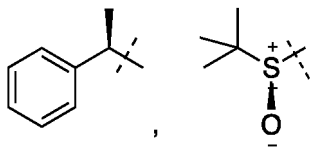


Como alternativa, los compuestos de fórmula 3-6 se preparan de acuerdo con el esquema 6. El tratamiento del fluoroarilo 3-1 con una fuente de hidróxido proporciona el fenol 6-1. Las fuentes de hidróxido adecuadas incluyen hidróxido sódico e hidróxido potásico. Los disolventes adecuados para la reacción incluyen DMSO, DMA, DMF o EtOH. El fenol 6-1 puede reaccionar con un haluro arilo o heteroarilo mediante una reacción SNAr para dar el éter de biarilo 3-2, que puede convertirse en compuestos de fórmula 3-6 tal como se describe en el esquema 3.

Esquema 7



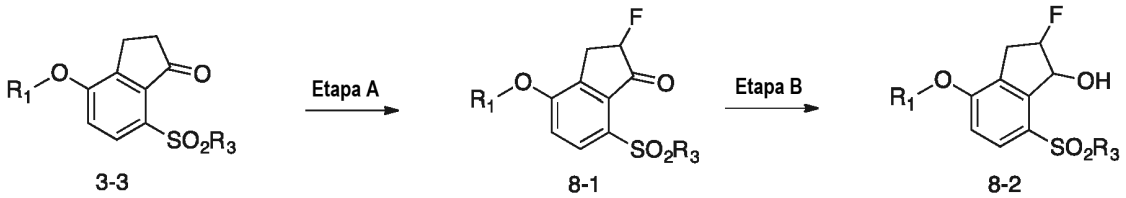
Los compuestos de fórmula 7-3 y 7-4 pueden prepararse de acuerdo con el esquema 7. Por ejemplo, la condensación de NH_2R_3 con la difluorocetona 7-1, en donde R_1 es arilo o heteroarilo y R_2 es arilo, heteroarilo, alquilo, heteroalquilo, heterociclo o cicloalquilo, da el intermedio 7-2. En algunos casos, R_3 es un auxiliar quiral. Los ejemplos de auxiliares quirales incluyen los siguientes:



y sus enantiómeros. La reducción de hidruro del intermedio 7-2 proporciona 7-3. En esta fase, el auxiliar quiral puede escindirse en las condiciones apropiadas, por ejemplo, hidrogenación o tratamiento ácido, para dar la amina

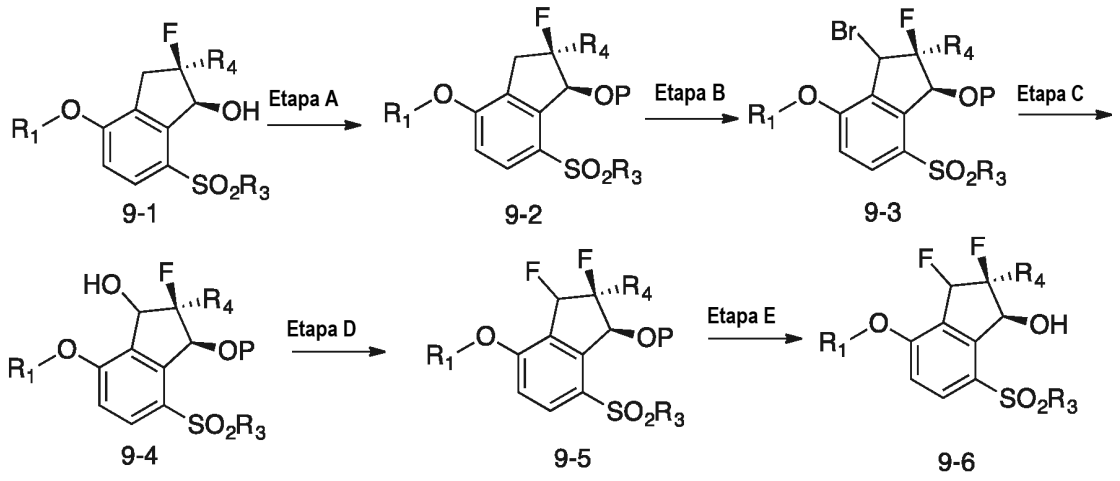
secundaria quiral 7-4. En algunos casos más, cuando los compuestos de fórmula 7-3 son deseables, en donde R_3 no es hidrógeno, la hidrogenación asimétrica o la hidrogenación asimétrica por transferencia se aplica al intermedio 7-2 para dar compuestos de fórmula 7-3. Para una revisión de la hidrogenación asimétrica y la hidrogenación asimétrica por transferencia, véase Iwao Ojima ed. Catalytic Asymmetric Synthesis, Wiley-VCH, Inc., 2000, ISBN 0-471-29805-0.

Esquema 8



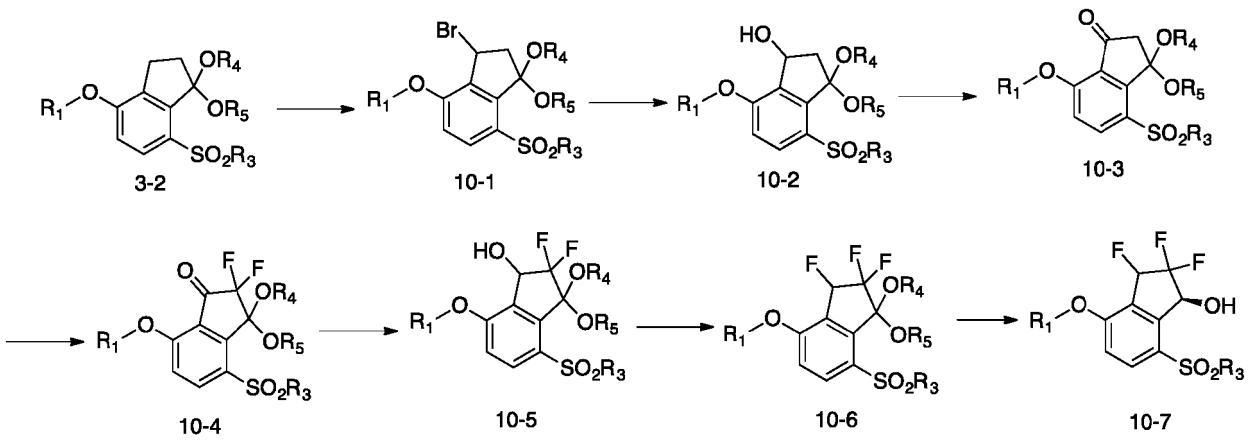
Los compuestos de fórmula 8-2 pueden prepararse de acuerdo con el esquema 8. Por ejemplo, las cetonas de fórmula 3-3 pueden fluorarse para dar monofluorocetonas de fórmula 8-1. Puede lograrse la monofluoración con diversos reactivos de fluoración, por ejemplo, N-fluoro-o-bencenodisulfonimida, hipofluorito de acetilo, Accufluor®, Selectfluor®, Selectfluor® II o N-fluorobencenosulfonimida, en presencia o ausencia de una base. Los compuestos de fórmula 8-1 se reducen para dar compuestos de fórmula 8-2. En algunos casos, la reducción es altamente diastereoselectiva para dar compuestos de fórmula 8-2 con más del 80 %, más del 82 %, más del 84 %, más del 86 %, más del 88 %, más del 90 %, más del 92 %, más del 94 %, más del 96 % o incluso más del 96 % de diastereoselectividad. En algunos casos, la reducción es altamente enantioselectiva para dar compuestos de fórmula 8-2 con más del 80 %, más del 82 %, más del 84 %, más del 86 %, más del 88 %, más del 90 %, más del 92 %, más del 94 %, más del 96 % o incluso más del 96 % de enantioselectividad. Las condiciones de reducción para conseguir alta enantioselectividad incluyen hidrogenación asimétrica por transferencia y reducción enzimática tal como se describen en el presente documento.

Esquema 9



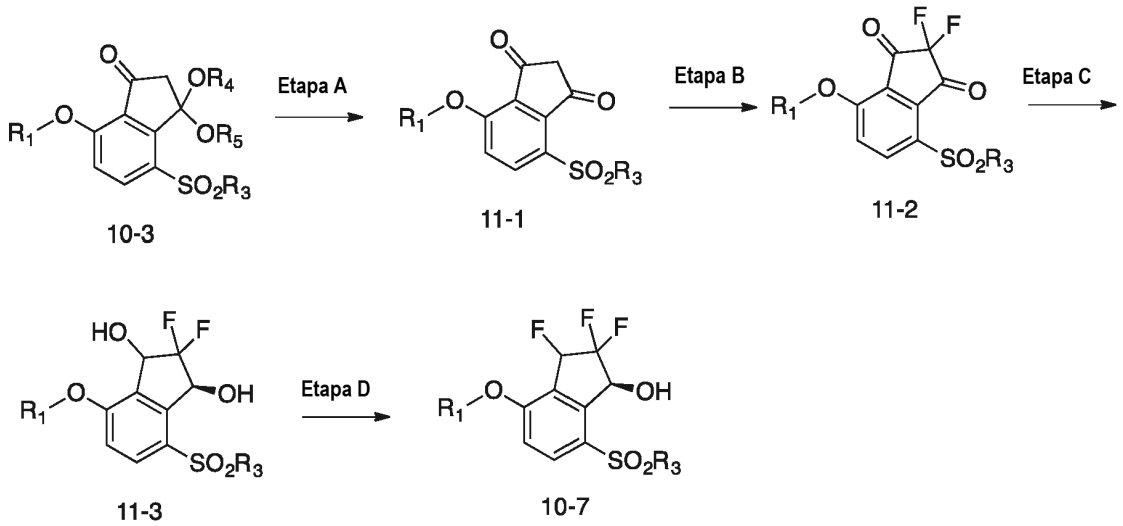
Los compuestos de fórmula 9-6 se pueden preparar de acuerdo con el esquema 9, en donde R_4 es hidrógeno, alquilo o flúor. El grupo hidroxi en los compuestos de fórmula 9-1 se pueden proteger con, por ejemplo, acilo o éter de metoximetilo (MOM), para dar compuestos de fórmula 9-2. La bromación bencílica en la etapa B puede realizarse con una fuente de bromuro, por ejemplo, N- bromosuccinimida, en presencia de un iniciador radical, por ejemplo, 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) o peróxido de benzoílo. El bromuro de los compuestos de fórmula 9-3 se puede sustituir con un grupo hidroxi en un disolvente que comprende agua en presencia de una sal de plata, por ejemplo, Ag_2CO_3 o $AgClO_4$ o $AgBF_4$. Por último, la fluoración del grupo hidroxi de la fórmula 9-4 seguida de desprotección proporciona compuestos de fórmula 9-6. En algunos casos, puede usarse oxidación bencílica directa para convertir los compuestos de fórmula 9-2 a compuestos de fórmula 9-4, pasando por alto de este modo una etapa intermedia de bromación.

Esquema 10



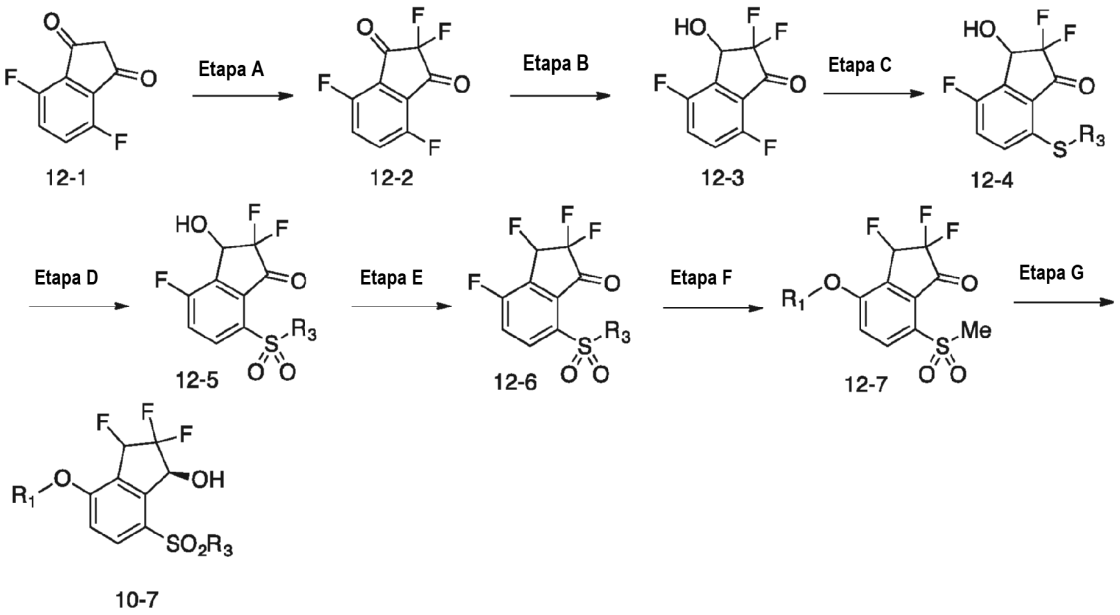
Los compuestos de fórmula 10-7 pueden prepararse de acuerdo con el esquema 10. Por ejemplo, los compuestos de fórmula 10-3 pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula 3-2 siguiendo una secuencia similar a la descrita en el esquema 9. Otras manipulaciones de grupos funcionales conducen a compuestos de Fórmula 10-7.

Esquema 11



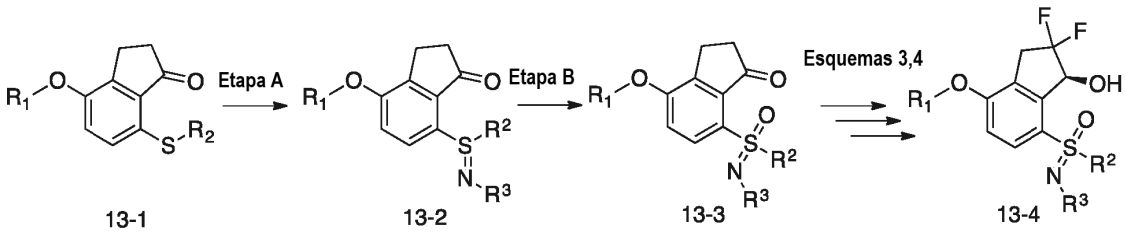
Como alternativa, los compuestos de fórmula 10-3 pueden desprotegerse para dar la dicetona 11-1, que se fluoran para dar la difluoro dicetona 11-2. La reducción asimétrica de 11-2 proporciona el diol 11-3. Uno de los grupos hidroxi puede fluorarse de manera selectiva para dar compuestos de fórmula 10-7.

Esquema 12



Como alternativa, los compuestos de fórmula 10-7 se preparan de acuerdo con el esquema 12. Por ejemplo, la difluorocetona 12-2 se reduce para dar la hidroxicetona 12-3. La reducción puede ser enantioselectiva en condiciones de hidrogenación por transferencia con un catalizador de Ru tal como se describe en el presente documento. Uno de los fluoroarilo puede desplazarse selectivamente con un tiolalquilo para dar compuestos de fórmula 12-4. Oxidación, fluoración, seguida de sustitución aromática nucleófila da compuestos de fórmula 10-7.

Esquema 13



Los compuestos de fórmula 13-4 pueden prepararse de acuerdo con el esquema 13. Los sulfuros de arilo 13-1 se tratan con H_2N-R_3 y un antioxidante, por ejemplo, diacetoxiyodobenceno o dipivaloiloxiyodobenceno, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, para obtener las aril sulfimidas 13-2. En algunos casos, para los compuestos de fórmula 13-1 con sustituyentes de R_2 fluoroalquilo, la presencia de catalizador de acetato de rodio (II) o de $Rh_2(esp)_2$, junto con óxido de magnesio, el útil. La oxidación de las aril sulfinimidas 13-2 a las sulfoximinas sustituidas 13-3 se pueden llevar a cabo con catalizador de cloruro de rutenio (III) y peryodato sódico en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de agua, acetonitrilo y tetracloruro de carbono. Las sulfoximinas sustituidas 13-3 se manipulan después de manera similar a la descrita en los esquemas 3 y 4 para proporcionar sulfoximinas de fórmula 13-4 en forma de una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros pueden separarse mediante cromatografía en columna.

Experimentos

Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales.

Los análisis por RMN ^1H y ^{19}F de los intermedios y de los compuestos de los ejemplos se realizaron en un sistema magnético 400/54 de Agilent Technologies (que opera a 399,85 MHz o a 376,24 MHz). Se seleccionaron secuencias de pulsos del software Vnmrj VERSION 3.2 de secuencias de pulso a partir de la serie de experimentos por defecto. La frecuencia de referencia se ajustó usando TMS como patrón interno. Los disolventes deuterados típicos se utilizaron como se indica en los ejemplos individuales.

El análisis por LCMS de los intermedios y los compuestos de los ejemplos se realizó en un sistema de HPLC 1200 Series de Agilent Technologies acoplado a un detector de LC/MS 6150 Quadrapole de Agilent Technologies. Los analitos se detectaron mediante absorbancia UV a 220 y 254 nm. Los iones analito se detectaron mediante espectrometría de masas en ambos modos, negativo y positivo (intervalo de escaneo 110 - 800 amu, ionización API-

ES). Se llevó a cabo un método largo de HPLC en una columna de 30 x 3,00 mm Kinetex 2,6 µm C18 100 Å de Phenomenex®. La temperatura de la columna se ajustó a 40 °C. Las absorciones de UV se detectaron a 220 y 254 nm. Las muestras se prepararon en forma de una solución en una mezcla de aproximadamente 1:1 (v/v) acetonitrilo:agua. El caudal era de aproximadamente 0,80 ml/minuto. Los disolventes de elución fueron acetonitrilo y agua, conteniendo cada uno el 0,1 % de ácido fórmico. En un proceso típico, se llevó a cabo un gradiente lineal comenzando con acetonitrilo al 5 % y agua al 95 % y finalizando con acetonitrilo al 95 % y agua al 5 % durante 12 minutos. Al final de cada proceso, la columna se lavó con acetonitrilo al 95 % y agua al 5 % durante 2 minutos.

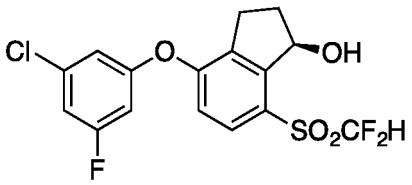
El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis de éster de Mosher o con HPLC quiral. El análisis por HPLC quiral se realizó en un sistema HPLC 1200 Series de Agilent Technologies. Los analitos se detectaron mediante absorbancia UV a 220 y 254 nm. A continuación se proporciona una descripción detallada del método analítico:

Columna: Lux® 5u Cellulose-4 5,0 µm 1000 Å, 150 x 4,60 mm
Caudal: 1,5 ml/min
Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua
Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo
Lavado de aguja fuerte: acetonitrilo al 90 %, agua al 10 %
Lavado de aguja débil: agua al 10 %, acetonitrilo al 90 %
Volumen de inyección: 2 µl
Temperatura de la columna: 40 °C
Temperatura del automuestreador: Temperatura ambiente
Tiempo de ejecución: 5,0 min
Gradiente: fase móvil A al 60 % y fase móvil B al 40 %

Se realizó purificación cromatográfica de rutina usando sistemas automatizados Biotage Isolera One que ejecutan el software Biotage Isolera One 2.0.6 (Biotage LLC, Charlotte, NC). Los caudales fueron los valores por defecto especificados para la columna particular en uso. La cromatografía de fase inversa se realizó usando gradientes de elución de agua y acetonitrilo en columnas Flash+ KP-C18-HS (Biotage LLC) de diversos tamaños. La carga típica era de entre 1:50 y 1:1000 de muestra en bruto: RP SiO_2 en peso. Se realizó cromatografía de fase normal usando gradientes de elución de diversos disolventes (por ejemplo, hexano, acetato de etilo, cloruro de metileno, metanol, acetona, cloroformo, MTBE, etc.). Las columnas eran cartuchos SNAP que contenían KP-SIL o SNAP Ultra (partículas esféricas de 25 µm) de diversos tamaños (Biotage LLC). La carga típica estaba entre 1:10 a 1:150 de muestra en bruto: SiO_2 en peso.

El nombre del compuesto se generó con la aplicación mol2nam del sofware ultra 13.0.0.3015 u OpenEye Scientific de ChemBioDraw.

Ejemplo 1



(*R*)-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 1)**

Etapa A: Preparación de O-(7-fluoro-3-oxo-indan-4-il)-*N,N*-dimetilcarbamotioato: Una mezcla de 4-fluoro-7-hidroxi-indan-1-ona (17,0 g, 102 mmol), DMF (340 ml), cloruro de *N,N*-dimetilcarbamotioílo (37,9 g, 307 mmol) y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (34,4 g, 307 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió en agua fría y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El sólido resultante se recristalizó en hexano:EtOAc 1:1 (240 ml) para dar O-(7-fluoro-3-oxo-indan-4-il)-*N,N*-dimetilcarbamotioato en forma de un sólido de color blanco (12,0 g). Las aguas madre se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-1 % de EtOAc en diclorometano) para dar un sólido, que se trituró con 4:1 de hexano:EtOAc para dar más O-(7-fluoro-3-oxo-indan-4-il)-N,N-dimetilcarbamotioato (6,9 g, rendimiento combinado 18,9 g, 73 %). LCMS ESI (+) m/z 254 (M+H).
Etapa B: Preparación de S-(7-fluoro-3-oxo-indan-4-il)-N,N-dimetilcarbamotioato: Una mezcla de O-(7-fluoro-3-oxo-indan-4-il)-N,N-dimetilcarbamotioato (18,9 g, 74,6 mmol) y difenil éter (200 ml) se calentó a 220 °C en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con hexano. La mezcla se pasó a través de un lecho de gel de sílice pequeño eluyendo con hexano para eliminar el difenil éter. Más elución con EtOAc proporcionó el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 % de EtOAc/hexano) para proporcionar S-(7-fluoro-3-oxo-indan-4-il)-N,N-dimetilcarbamotioato (18,0 g, 95 %) en forma de un sólido. LCMS ESI (+) m/z 254 (M+H).

Etapa C: Preparación de 4-fluoro-7-sulfanil-indan-1-ona: Una mezcla en agitación de S-(7-fluoro-3-oxo-indan-4-il)-N,N-dimetilcarbamotioato (25,0 g, 98,7 mmol), etanol al 95 % (490 ml) y NaOH 3 N (173 ml, 691 mmol) se calentó en atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió HCl 3 N gota a gota para ajustar el pH a 4-5. La mayoría del etanol se evaporó a presión reducida. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 4-fluoro-7-sulfanil-indan-1-ona (17,0 g, 95 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa D: Preparación de 7-(difluorometilsulfanil)-4-fluoro-indan-1-ona: A una solución en agitación de 4-fluoro-7-sulfanil-indan-1-ona (en bruto de la etapa C, 17,0 g, 93,3 mmol) en acetonitrilo (490 ml) se le añadió una solución de KOH (104,7 g, 1866 mmol) en agua (490 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y después se enfrió a -78 °C. Se añadió dietilfosfonato de bromodifluorometilo (33,2 ml, 187 mmol) de una vez. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó pasando a través de un lecho de gel de sílice pequeño eluyendo con EtOAc al 10 % en hexano para dar 7-(difluorometilsulfanil)-4-fluoro-indan-1-ona (18,3 g, 84 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 233 (M+H).

Etapa E: Preparación de 7-((difluorometil)sulfonil)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Se añadió peryodato de sodio (41,9 g, 196 mmol) de una vez a 7-(difluorometilsulfanil)-4-fluoro-indan-1-ona (18,2 g, 78,4 mmol) y cloruro de rutenio (III) (0,41 g, 2,0 mmol) en acetonitrilo (392 ml) / tetracloruro de carbono (392 ml) / agua (392 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de Celite y se aclararon con CH_2Cl_2. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se pasó a través de un lecho de gel de sílice pequeño eluyendo con EtOAc al 30 % /hexano para dar 7-(difluorometilsulfonil)-4-fluoro-indan-1-ona (18,8 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (+) m/z 265 (M+H).

Etapa F: Preparación de (1*R*)-7-(difluorometilsulfonil)-4-fluoro-indan-1-ol: Se cargó un matraz con forma de pera con 7-(difluorometilsulfonil)-4-fluoro-indan-1-ona (992 mg, 3,75 mmol), ácido fórmico (0,178 ml, 4,69 mmol), trietilamina (0,576 ml, 4,13 mmol) y diclorometano (25 ml). La mezcla de reacción se volvió a llenar con nitrógeno. Se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (48 mg, 0,08 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 5-20 % en hexanos) para dar (1*R*)-7-(difluorometilsulfonil)-4-fluoroindan-1-ol (990 mg, 99 %) en forma de un sólido. Se determinó que el ee era del 98 % mediante análisis por RMN ^{19}F del éster de Mosher correspondiente. LCMS ESI (+) m/z 267 (M+H); ESI (-) m/z 311 (M-H+46).

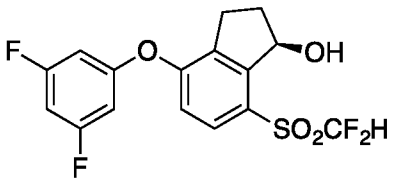
Etapa G: Preparación de (*R*)-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (**Compuesto 1**): Se trató una solución de 3-cloro-5-fluoro-fenol (24 mg, 0,17 mmol) y (1*R*)-7-(difluorometilsulfonil)-4-fluoro-indan-1-ol (40 mg, 0,15 mmol) en NMP (1 ml) a temperatura ambiente con $NaHCO_3$ (37 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 (columna C18 Flash 12+M, One unit, de Biotage Isolera, CH_3CN al 10-60 %/agua) para dar el **compuesto** 1 (25 mg, 42 %). Se determinó que el ee era del 98 % mediante análisis por RMN ^{19}F del éster de Mosher correspondiente. LCMS ESI (+) m/z 393 (M+H); ESI (-) m/z 437, 439 (M-H+46); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (d, 1H), 7,00-6,89 (m, 3H), 6,73-6,71 (m, 1H), 6,35 (t, 1H), 5,66-5,65 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H).

Síntesis alternativa de 4-fluoro-7-sulfanil-indan-1-ona:

Etapa A: Una solución de trifluorometanosulfonato de (7-fluoro-3-oxo-indan-4-ilo) (237,0 mg, 0,79 mmol) y Xantphos (50,6 mg, 0,09 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se roció con nitrógeno durante 3 min. La mezcla de reacción se trató después secuencialmente con tioacetato de S-potasio (136,1 mg, 1,19 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (36,4 mg, 0,04 mmol) en corriente continua de nitrógeno. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar los insolubles con CH_2Cl_2 usado como enjuague. El filtrado se concentró y se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10 %-30 % /hexano para dar etanotioato de S-(7-fluoro-3-oxo-indan-4-ilo) (99 mg, 0,44 mmol, 46% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 225 (M+H).

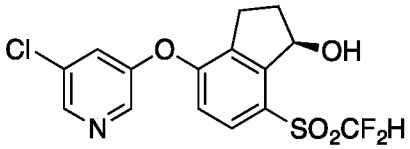
Etapa B: A un matraz de fondo redondo que contenía etanotioato de S-(7-fluoro-3-oxo-indan-4-ilo) (99,0 mg, 0,4400 mmol) disuelto en 4,4 ml de THF desgasificado (salpicado con nitrógeno durante 5 min) se le añadió hidróxido de amonio (620 µl, 4,45 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 40 minutos en atmósfera de nitrógeno. La TLC indica el consumo del material de partida y la LCMS identifica el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el exceso de THF y después se vertió en 1 ml de NaOH 1 M y 15 ml de agua y se aclaró con 2 x 20 ml de CH_2Cl_2. La fase acuosa restante se acidificó con 10 ml de HCl 1 M y se extrajo con 3 x 20 ml de CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto se usó sin purificación adicional para dar 4-fluoro-7-sulfanil-indan-1-ona (44 mg, 0,24 mmol, 55 % de rendimiento).

Ejemplo 2



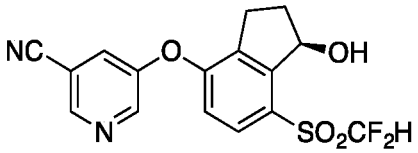
(*R*)-7-((difluorometil)sulfonil)-4-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (**Compuesto 2**): Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo 1** usando 3,5-difluoro-fenol en lugar del 3-cloro-5-fluoro-fenol de la etapa G. LCMS ESI (+) m/z 377 (M+H); ESI (-) m/z 421 (M-H+46); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 1H), 6,62-6,61 (m, 2H), 6,36 (t, 1H), 5,66-5,65 (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,29-2,24 (m, 1H).

Ejemplo 3



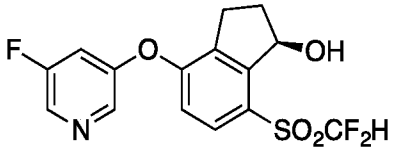
(*R*)-4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 3):** Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo 1** usando 5-cloropiridin-3-ol en lugar del 3-cloro-5-fluoro-fenol de la etapa G. LCMS ESI (+) m/z 376, 378 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,49 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,44-7,43 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,36 (t, 1H), 5,67-5,66 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 2H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H).

Ejemplo 4



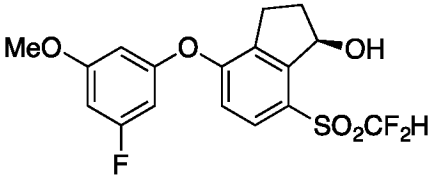
(*R*)-5-((7-((difluorometil)sulfonil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo (**Compuesto 4**): Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo 1** usando 5-hidroxinicotinonitrilo en lugar del 3-cloro-5-fluoro-fenol de la etapa G. LCMS ESI (+) m/z 367 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,76 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,65-7,64 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,38 (t, 1H), 5,71-5,65 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,37-2,24 (m, 1H).

Ejemplo 5



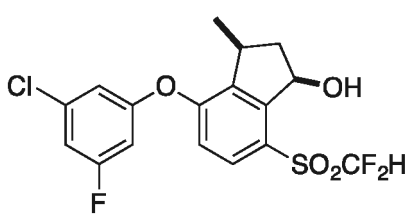
(*R*)-7-((difluorometil)sulfonil)-4-(5-fluoropiridin-3-il)oxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 5):** Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo 1** usando 5-fluoropiridin-3-ol en lugar del 3-cloro-5-fluoro-fenol de la etapa G. LCMS ESI (+) m/z 360 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,41 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,37 (t, 1H), 5,70-5,60 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 2H), 2,99-2,97 (m, 1H), 2,54-2,40 (m, 1H), 2,34-2,22 (m, 1H).

Ejemplo 6

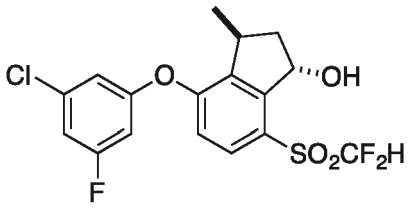


(*R*)-7-((difluorometil)sulfonil)-4-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 6):** Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo 1** usando 3-fluoro-5-metoxifenol en lugar del 3-cloro-5-fluoro-fenol de la etapa G. LCMS ESI (-) m/z 433 (M-H+46); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,77 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,54-6,50 (m, 1H), 6,42-6,38 (m, 2H), 6,39 (t, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H).

Ejemplo 7



Compuesto 7a

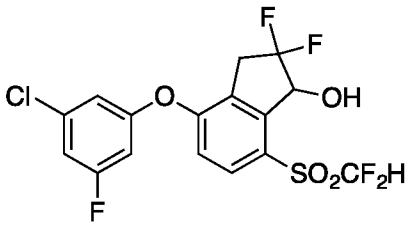


Compuesto 7b

Etapa A: Preparación de 7-((difluorometil)sulfonil)-4-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol: A una solución de 7-(difluorometilsulfonil)-4-fluoro-3-metil-indan-1-ona (55 mg, 0,2 mmol, preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 1 usando 4-fluoro-7-hidroxi-3-metil-2, 3-dihidro-1*H*-inden-1-ona en lugar de 4-fluoro-7-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona en la etapa A) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió borohidruro sódico (15 mg, 0,4 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que desapareció el material de partida según análisis por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. El extracto combinado se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B: Una mezcla de 7-(difluorometilsulfonil)-4-fluoro-3-metil-indan-1-ol (55 mg, 0,2 mmol, en bruto de la etapa A), 3-cloro-5-fluoro-fenol (57 mg, 0,39 mmol) y bicarbonato de cesio (76 mg, 0,39 mmol) en 1-metil-2-piridona (2 ml) se calentó en atmósfera de N_2 a 90 °C durante 1 hora. La LCMS indicó la presencia tanto de producto como de material de partida en la mezcla de reacción. El matraz se volvió a cerrar herméticamente y se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La purificación con TLC preparativa con EtOAc/hexano (10 %) seguida de cromatografía de fase inversa con agua/acetonitrilo (10 % a 90 %) dio el **compuesto 7a** racémico (2,4 mg, 3 % de la etapa A) y el **compuesto 7b** racémico (0,7 mg, 1 % de la etapa A). LCMS ESI (+) m/z 254 (M+H). Caracterización para **7a:** LCMS ESI (+) m/z 429, 431 (M+Na); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (d, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 1H), 6,34 (t, 1H), 5,58-5,53 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,22 (d, 1H), 2,66-2,59 (m, 1), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,46 (d, 3H). Caracterización para **7b:** LCMS ESI (+) m/z 429, 431 (M+Na); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (d, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,73-6,69 (m, 1H), 6,38 (t, 1H), 5,70-5,67 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,25 (d, 1H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,36 (d, 3H).

Ejemplo 8



Etapa A: Preparación de 7-((difluorometil)sulfonil)-4-fluoro-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] **(Compuesto 8):** Una mezcla de 7-(difluorometilsulfonil)-4-fluoro-indan-1-ona (114 mg, 0,43 mmol), etilenglicol (4 ml, 0,43 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (4 mg, 0,02 mmol) y tolueno (20 ml) se calentó a reflujo con eliminación azeotrópica del H_2O usando una trampa Dean-Stark. La reacción se controló por LCMS y se añadió etilenglicol dos veces (4 ml cada vez). Después de someter a reflujo durante aproximadamente 6 horas, la LCMS indicó conversión de aproximadamente el 50 %. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 (One unit de Biotage Isolera, CH_3CN al 10-50%/agua) para dar separación incompleta del material de partida y el producto. Las fracciones que contenían el material de partida y el producto se combinaron y se usaron en la siguiente etapa. LCMS ESI (+) m/z 309 (M+H).

Etapa B: Preparación de 4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano]. Preparado de manera análoga a la etapa B del ejemplo 7 usando 7-((difluorometil)sulfonil)-4-fluoro-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] en lugar de 7-((difluorometil)sulfonil)-4-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-

inden-1-ol. LCMS ESI (+) m/z 435/437 (M+H).

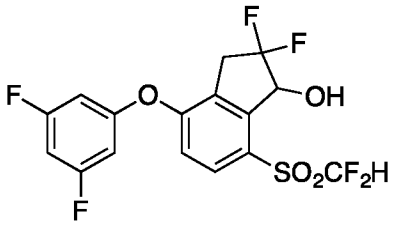
Etapa C: Preparación de 4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-(difluorometilsulfonil)indan-1-ona: A una solución de 4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] (5 mg, 0,012 mmol) en acetona (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS, 3 cristales pequeños) y agua (0,2 ml). La reacción se calentó a 85 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 hora. La LCMS indicó una reacción limpia con una mezcla de aproximadamente 1:1 de producto: material de partida. Se añadió más 4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] (45 mg) en acetona (3 ml), seguido de PPTS (20 mg, 0,08 mmol) y agua (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 horas, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 (One unit de Biotage Isolera, 10-90 % de CH_3CN /agua) para dar 4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-(difluorometilsulfonil)indan-1-ona (42 mg, 0,11 mmol, 94 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 391/393 (M+H).

Etapa D: Preparación de (E, Z)-N-butil-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina: Una mezcla de 4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-(difluorometilsulfonil)indan-1-ona (42 mg, 0,11 mmol), tamices moleculares 4 Å (300 mg, 0,11 mmol), ácido trifluoroacético (5 gotas) y butan-1-amina (840 mg, 11,5 mmol) en benceno (1,2 ml) se calentó en atmósfera de nitrógeno en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 2 horas. La reacción no se completó según análisis por RMN ^{1}H. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo. Se añadieron más benceno (20 ml) y butan-1-amina (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con eliminación azeotrópica del agua usando una trampa Dean-Stark. Después de una hora, se añadieron más benceno (10 ml) y butan-1-amina (0,5 ml). El procedimiento se repitió una vez más. Después de calentar a reflujo durante dos horas más, la mezcla de reacción se concentró y después se disolvió en t-butil etil éter. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y después con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La imina en bruto (*E, Z*)-N-butil-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa E: Preparación de 4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-(difluorometilsulfonil)-2,2-difluoro-indan-1-ona: Una mezcla de (E, Z)-N-butil-4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-(difluorometilsulfonil)indan-1-imina (48 mg, 0,11 mmol, en bruto de la etapa D), sulfato sódico (200 mg, 0,11 mmol) y Selectfluor® (95 mg, 0,27 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) se calentó a 85 °C en atmósfera de N_2 durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió HCl (37 %, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 444/446 (M+NH4).

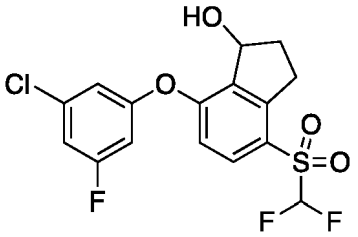
Etapa F: Preparación de 4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-(difluorometilsulfonil)-2,2-difluoro-indan-1-ol **(Compuesto 8):** A una solución de 4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-(difluorometilsulfonil)-2,2-difluoro-indan-1-ona (en bruto de la etapa E) en metanol (4 ml) se le añadió borohidruro sódico (100 mg, 2,64 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió en salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó dos veces mediante TLC preparativa con EtOAc/hexano (15 %) para dar el **compuesto 8** (14 mg, 30 % de la etapa E). LCMS ESI (+) m/z 429, 431 (M+H). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,90 (d, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,78-6,74 (m, 1H), 6,42 (t, 1H), 5,50 (d, 1H), 3,61-3,43 (m, 2H), 3,24 (s, 1H).

Ejemplo 9



7-(difluorometilsulfonil)-4-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-indan-1-ol (**Compuesto 9**): Preparado de manera análoga a la del procedimiento para el **compuesto 8** del ejemplo 8. LCMS ESI (+) m/z 413 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,90 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,80-6,73 (m, 1H), 6,70-6,63 (m, 2H), 6,43 (t, 1H), 5,50 (m, 1H), 3,60-3,43 (m, 2H), 3,30 (d, 1H).

Ejemplo 10



7-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(difluorometilsulfonil)indan-1-ol **(Compuesto 10)**

Etapa A: Preparación de 4-bromo-7-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)indan-1-ona: Una mezcla de 4-bromo-7-fluoro-indan-1-ona (50 mg, 0,22 mmol), 3-cloro-5-fluoro-fenol (48 mg, 0,33 mmol) y bicarbonato de cesio (50,8 mg, 0,26 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (1,5 ml) se calentó a 100 °C durante 2 horas. la LCMS indicó conversión de aproximadamente el 40 %. La mezcla de reacción se calentó durante otras 2 horas a 110 °C y se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 (One unit de Biotage Isolera, 10-80 % de CH_3CN/agua) para dar 4-bromo-7-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)indan-1-ona (27 mg, 0,08 mmol, 35 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 355, 357, 359 (M+H).

Etapa B: Preparación de etanotioato de S-[7-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-1-oxo-indan-4-ilo]: Una mezcla de 4-bromo-7-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)indan-1-ona (22 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2,8 mg), xantphos (3,58 mg, 0,01 mmol) y tioacetato de S-potasio (17,7 mg, 0,15 mmol) se calentó en un microondas a 150 °C en atmósfera de N_2 durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida con EtOAc/hexano (del 0 % al 30 %) para dar etanotioato de S-[7-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-1-oxo-indan-4-ilo] (8,3 mg, 0,02 mmol, 38 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 351.353 (M+H).

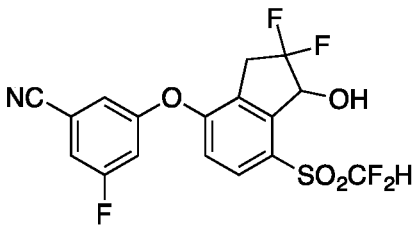
Etapa C: Preparación de 7-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-sulfanil-indan-1-ona: A una solución de etanotioato de S-[7-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-1-oxo-indan-4-ilo] (8,3 mg, 0,02 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le añadió hidróxido de amonio (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1 N, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (-) m/z 307, 309 (M-H).

Etapa D: Preparación de 7-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(difluorometilsulfanil)indan-1-ona: A una mezcla de KOH (13,27 mg, 0,24 mmol) y 7-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-sulfanil-indan-1-ona (7,3 mg, 0,02 mmol) en una mezcla de agua (0,4 ml) y acetonitrilo (1,5 ml) a -5 °C se le añadió dietilfosfonato de bromodifluorometilo (0,01 ml, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con EtOAc/hexano (del 0 % al 40 %) para dar 7-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(difluorometilsulfanil)indan-1-ona (3,5 mg, 0,01 mmol, 41 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 359, 361 (M+H).

Etapa E: Preparación de 7-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(difluorometilsulfonil)indan-1-ona: Una mezcla de 7-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(difluorometilsulfanil)indan-1-ona (3,5 mg, 0,01 mmol), tricloruro de rutenio (0,1 mg) y peryodato sódico (6,3 mg, 0,03 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (1 ml), tetracloruro de carbono (1 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con EtOAc/hexano (del 0 % al 60 %) para dar 7-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(difluorometilsulfanil)indan-1-ona (3,5 mg, 0,01 mmol, cuant.). LCMS ESI (+) m/z 391, 393 (M+H).

Etapa F: Preparación de 7-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(difluorometilsulfonil)indan-1-ol **(Compuesto 10):** A una solución de 7-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(difluorometilsulfonil)indan-1-ona (4 mg, 0,01 mmol) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió borohidruro sódico (10 mg, 0,26 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se purificó directamente por TLC preparativa con EtOAc/hexano (35 %) para dar el **compuesto 10** (2,8 mg, 0,007 mmol, 70 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 375, 377 (M-OH). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (d, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,97-6,95 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 2H), 6,18 (t, 1H), 5,58-5,53 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,31 (d, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H).

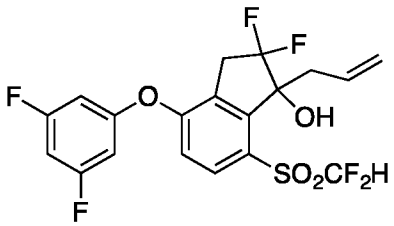
Ejemplo 11



3-[7-(difluorometilsulfonil)-2,2-difluoro-1-hidroxi-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 11):** Preparado de forma análoga al procedimiento para el **compuesto 8.** LCMS ESI (+) m/z 437 (M+NH_4); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ

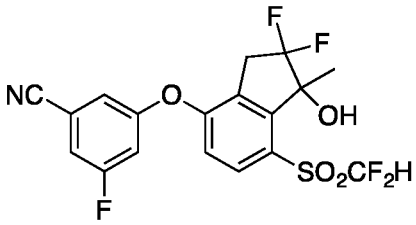
7,94 (d, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,43 (t, 1H), 5,51 (d, 1H), 3,60-3,43 (m, 2H), 3,30 (s a, 1H).

Ejemplo 12



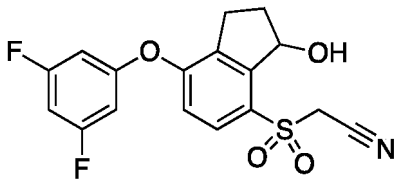
1-alil-7-(difluorometilsulfonil)-4-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-indan-1-ol **(Compuesto 12):** Una mezcla de 7-(difluorometilsulfonil)-4-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-indan-1-ona (preparada de forma análoga a los procedimientos del ejemplo 8, 24 mg, 0,06 mmol), 3-yodoprop-1-eno (0,05 ml, 0,58 mmol) e indio (67 mg, 0,58 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua/salmuera 1:1 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con EtOAc/hexano (30 %) para dar el **compuesto 12** (9,7 mg, 0,02 mmol, 37 % de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 451 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,82-6,55 (m, 4H), 5,76-5,64 (m, 1H), 5,35-5,26 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,31-3,18 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 2H).

Ejemplo 13



3-[7-(difluorometilsulfonil)-2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (**Compuesto 13**): A una solución de 3-[7-(difluorometilsulfonil)-2,2-difluoro-1-oxo-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (4,8 mg, 0,01 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a temperatura ambiente se le añadió dimetilcinc (0,01 ml, 0,01 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente por TLC preparativa con EtOAc/hexano (30 %) para dar el **compuesto 13** (2,1 mg, 0,005 mmol, 42 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 451 (M+NH_4); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,0 (d, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,62 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,34-3,20 (m, 1H), 1,84-1,82 (m, 3H).

Ejemplo 14

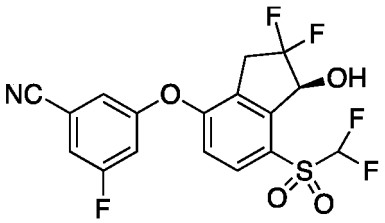


2-[7-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-indan-4-il]sulfonilacetonitrilo **(Compuesto 14)**

Etapa A: Preparación de 2-(7-fluoro-3-oxo-indan-4-il)sulfanilacetonitrilo: Una mezcla de 4-fluoro-7-sulfanil-indan-1-ona (preparada a partir de 1 g de S-(7-fluoro-3-oxo-indan-4-il)-N,N-dimetilcarbamotioato de acuerdo con la etapa C del ejemplo 1), carbonato sódico (1 g, 9,43 mmol) y bromoacetonitrilo (719,7 mg, 6 mmol) se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con EtOAc/hexano (del 0 % al 30 %) para dar 980 mg de 2-(7-fluoro-3-oxo-indan-4-il)sulfanilacetonitrilo en forma de un sólido de color pardo (rendimiento cuant.).

Etapas B-F: Se preparó 2-[7-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-indan-4-il]sulfonilacetonitrilo **(Compuesto 14)** de manera análoga a los procedimientos del ejemplo 1. LCMS ESI (-) m/z 364 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,9 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,73-6,67 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 5,83-5,79 (m, 1H), 6,57-6,53 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H).

Ejemplo 15



3-[(1*S*)-7-(difluorometilsulfonil)-2,2-difluoro-1-hidroxi-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 15)**

Etapa A: Preparación de 3-((7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Una mezcla de 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo (1,33 g, 9,7 mmol), 7'-(difluorometilsulfonil)-4'-fluoroespiro[1,3-dioxolano-2,1'-indano] (1,0 g, 3,24 mmol) y bicarbonato de cesio (1,26 g, 6,5 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (1,8 ml) se calentó en atmósfera de N_2 a 110 °C (microondas) durante 1 hora y 5 minutos. La reacción se repitió diez veces. Las mezclas de reacción se combinaron, se diluyeron con EtOAc y se lavaron dos veces con NaOH 1 N. La capa acuosa combinada se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta aproximadamente 100 ml para dar una suspensión. La suspensión se filtró para dar 3-((7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino (6,25 g). El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera (3 x), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (del 0 % al 40 %) para dar más 3-((7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (3,3 g, 69 % de rendimiento combinado) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (+) m/z 426 (M+H).

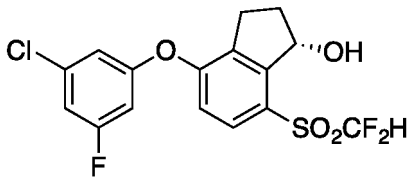
Etapa B: Preparación de 3-((7-((difluorometil)sulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Una mezcla de 3-((7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (10,9 g, 25,6 mmol) y PPTS (667 mg, 2,66 mmol) en acetona (100 ml)/agua (15 ml) se calentó a 82 °C durante 5 horas y después a 75 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se filtró y se lavó con agua. El sólido obtenido se secó brevemente al vacío a 50 °C y después se trituró con EtOAc/hexano para dar 3-((7-((difluorometil)sulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (8 g). La cromatografía ultrarrápida en columna del licor madre sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (del 0 % al 80 %) proporcionó más 3-((7-((difluorometil)sulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (1,3 g, 9,3 g combinado, rendimiento cuant.). LCMS ESI (+) m/z 382 (M+H).

Etapa C: Preparación de (E, Z)-3-((1-(butilimino)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Una mezcla de 3-((7-((difluorometil)sulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (1,42 g, 3,72 mmol), butilamina (6,0 ml) y 5 gotas de ácido trifluoroacético (~ 0,1 ml) en benceno (40 ml) se calentó a reflujo durante una noche con eliminación de agua usando un purgador Dean-Stark. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con metil *terc*-butil éter, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa D: Preparación de 3-((7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Una mezcla de (E, Z)-3-((1-(butilimino)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (1,29 g, 3 mmol, en bruto de la etapa C), Selectfluor® (2,62 g, 7,4 mmol) y sulfato sódico (4 g, 28,2 mmol) en atmósfera de N_2 se calentó a 82 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió HCl concentrado (37 %, 3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con metil t-butil éter, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso semisaturado y después salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se trituró con EtOAc/hexano para dar 3-((7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido de color blanquecino (0,5 g). Las aguas madre se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida con EtOAc/hexano (del 5 % al 40 %) para dar más 3-((7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (0,13 g, 51 % de rendimiento combinado). LCMS ESI (+) m/z 418 (M+H) y 435 ($M+NH_4$).

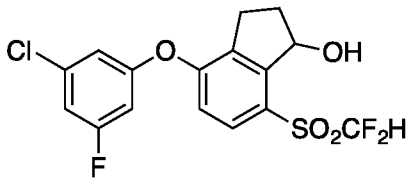
Etapa E: Preparación de (*S*)-3-((7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 15):** Se añadió una solución enfriada en hielo de RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (0,6 mg) en diclorometano (0,2 ml) mediante una jeringa en atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada con hielo de 3-[7-(difluorometilsulfonil)-2,2-difluoro-1-oxo-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (28 mg, 0,07 mmol), trietilamina (18,7 µl, 0,13 mmol) y ácido fórmico (7,6 µl, 0,2 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y después se colocó en un refrigerador a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se purificó directamente en TLC preparativa con EtOAc/hexano (40 %) para dar el **compuesto 15** (23,4 mg, 0,06 mmol, 83 % de rendimiento). Se determinó que el ee fue superior al 95 % mediante análisis por RMN ^{19}F del éster de Mosher correspondiente. LCMS ESI (+) m/z 420 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94 (d, 1H), 7,33-6,98 (m, 4H), 6,44 (t, 1H), 5,51 (d, 1H), 3,61-3,45 (m, 2H).

Ejemplo 16



(*S*)-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (**Compuesto 16):** Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo 1** usando RuCl(p-cimeno)[(*S*,*S*)-Ts-DPEN] en lugar del RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] en la etapa F. Se determinó que el ee fue del 96 % mediante análisis por RMN ^{19}F del éster de Mosher correspondiente. LCMS ESI (+) m/z 393 (M+H); ESI (-) m/z 437/439 (M-H+46); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (d, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 1H), 6,35 (t, 1H), 5,67-5,65 (m, 1H), 3,21-3,13 (m, 2H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H).

Ejemplo 17

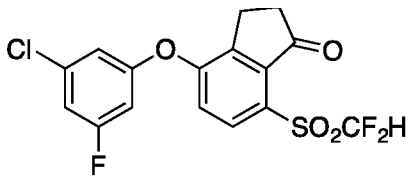


4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 17)**

Etapa A: Preparación de 7-(difluorometilsulfonil)-4-fluoro-indan-1-ol: A una solución en agitación de 7-(difluorometilsulfonil)-4-fluoro-indan-1-ona (110 mg, 0,42 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió borohidruro sódico (24 mg, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl gota a gota. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para dar 7-(difluorometilsulfonil)-4-fluoro-indan-1-ol (100 mg, 90 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 267 (M+H); ESI (-) m/z 311 (M-H+46).

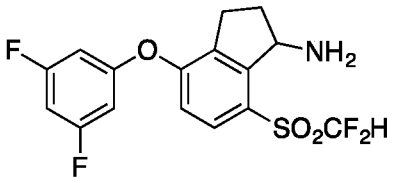
Etapa B: Preparación de 4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (**Compuesto 17**): Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo 1** etapa G usando 7-(difluorometilsulfonil)-4-fluoro-indan-1-ol en lugar de (1*R*)-7-(difluorometilsulfonil)-4-fluoro-indan-1-ol. LCMS ESI (+) m/z 393 (M+H); ESI (-) m/z 437, 439 (M-H+46).

Ejemplo 18



4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**Compuesto 18**): A una solución en agitación de 4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-(difluorometilsulfonil)indan-1-ol **Compuesto 17** (23 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (37 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5-20 % de EtOAc en hexano) para dar el **compuesto 18** (20 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (+) m/z 391.393 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,80-6,76 (m, 1H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H).

Ejemplo 19

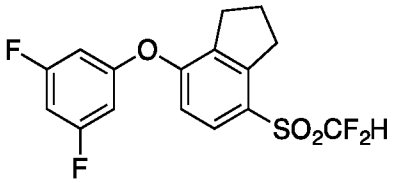


7-((difluorometil)sulfonil)-4-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina **(Compuesto 19)**

Etapa A: Preparación de 7-((difluorometil)sulfonil)-4-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Preparada como se describe en el **ejemplo 18** usando (*R*)-7-((difluorometil)sulfonil)-4-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 2**) en lugar de 4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-(difluorometilsulfonil)indan-1-ol **(Compuesto 17).** LCMS ESI (+) m/z 375 (M+H).

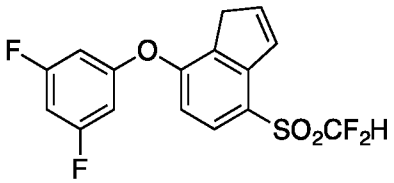
Etapa B: Preparación de 7-((difluorometil)sulfonil)-4-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina **(Compuesto 19):** Se agitó una mezcla de 7-((difluorometil)sulfonil)-4-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (25 mg, 0,07 mmol) y NH_4OAc (51 mg, 0,67 mmol) en *i*-PrOH (0,77 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió $NaBH_3CN$ (17 mg, 0,27 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (2-12 % de MeOH en diclorometano) para dar el **compuesto 19,** que se convirtió en sal de HCl mediante tratamiento con HCl 4 N en dioxano (4 mg, 16 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 376 (M+H). RMN ^{1}H para la base libre (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,72-6,67 (m, 1H), 6,62 (t, 1H), 6,63-6,59 (m, 2H), 4,96-4,94 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,30-2,00 (m, 3H).

Ejemplo 20



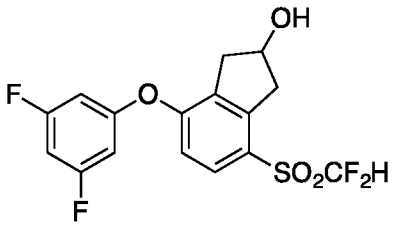
4-((difluorometil)sulfonil)-7-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-indeno **(Compuesto 20):** A una mezcla de ((1*R*)-7-(difluorometilsulfonil)-4-(3,5-difluorofenoxi)indan-1-ol **(Compuesto 2)** (25 mg, 0,07 mmol), trietilsilano (0,13 ml, 0,80 mmol) y EtOH (0,7 ml) se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (carga del 20 % sobre el carbono, 5 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 (columna C18 Flash 12+M, One unit, de Biotage Isolera, 30-95 % de CH_3CN/agua) para proporcionar el **compuesto 20** (10 mg, 42%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (+) m/z 361 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,76 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,69-6,63 (m, 1H), 6,60-6,55 (m, 2H), 6,18 (t, 1H), 3,37 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,20-2,17 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 21



4-((difluorometil)sulfonil)-7-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indeno **(Compuesto 21):** Una mezcla de 7-(difluorometilsulfonil)-4-(3,5-difluorofenoxi)indan-1-ol (60 mg, 0,16 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (9,1 mg, 0,05 mmol) y tolueno (1,6 ml) se calentó a 100 °C durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 (columna C18 Flash 12+M, One unit, de Biotage Isolera, 20-60 % de CH_3CN/agua) para proporcionar el **compuesto 21** (50 mg, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS ESI (+) m/z 359 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88 (d, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,71-6,60 (m, 3H), 6,22 (t, 1H), 3,49-3,48 (m, 1H).

Ejemplo 22

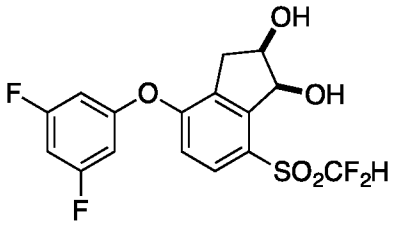


4-((difluorometil)sulfonil)-7-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol **(Compuesto 22)**

Etapa A: Preparación de 2-((difluorometil)sulfonil)-5-(3,5-difluorofenoxi)-1a,6a-dihidro-6*H*-indeno[1,2-fe]oxireno: A una solución en agitación de 4-(difluorometilsulfonil)-7-(3,5-difluorofenoxi)-1*H*-indeno **(Compuesto 21)** (30 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (0,4 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (38 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó después con diclorometano, se lavó con carbonato sódico al 20%, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 15 % en hexano) para proporcionar 2-((difluorometil)sulfonil)-5-(3,5-difluorofenoxi)-1a,6a-dihidro-6*H*-indeno[1,2-b]oxireno (24 mg, 77 %). LCMS ESI (-) m/z 357 (M-H-16).

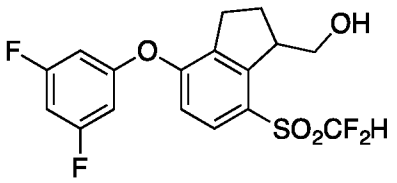
Etapa B: Preparación de 4-((difluorometil)sulfonil)-7-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol **(Compuesto 22):** A una solución en agitación de 2-((difluorometil)sulfonil)-5-(3,5-difluorofenoxi)-1a,6a-dihidro-6*H*-indeno[1,2-*b*]oxireno (24 mg, 0,06 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,6 ml) se le añadió diyodocinc (31 mg, 0,1 mmol) y cianoborohidruro sódico (8,1 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 16 horas. Después de enfriar, la reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-30 % de EtOAc en hexano) para dar el **compuesto 22** (7 mg, 29 %). LCMS ESI (-) m/z 421 (M-H+46); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,79 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 6,64-6,57 (m, 2H), 6,19 (t, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 3,60-3,44 (m, 3H), 3,21-2,99 (m, 2H).

Ejemplo 23



Cis-(±)7-((difluorometil)sulfonil)-4-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1,2-diol **(Compuesto 23):** Se aislaron dos dioles en forma de una mezcla de dos diastereómeros a partir del **ejemplo 22** etapa B mediante otra elución de la columna de gel de sílice con EtOAc al 50 % en hexano. La mezcla se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 (columna C18 Flash 12+M, One unit, de Biotage Isolera, 20-50 % de CH_3CN/agua) para dar el **compuesto 23** (4 mg, 16 %) en forma de un sólido. LCMS ESI (-) m/z 437 (M-H+46); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,74-6,69 (m, 1H), 6,64-6,62 (m, 2H), 6,36 (t, 1H), 5,37 (s a, 1H), 4,65-4,63 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 2H), 2,92-2,88 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 24



(7-((difluorometil)sulfonil)-4-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol **(Compuesto 24)**

Etapa A: Preparación de 7-((difluorometil)tio)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-carbaldehído: Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 M en THF, 0,32 ml, 0,32 mmol) gota a gota a una suspensión en agitación de cloruro de (metoxi metil)trifenilfosfonio (103 mg, 0,30 mmol) en THF seco (1 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de 7-(difluorometilsulfanil)-4-fluoro-indan-1-ona (50 mg, 0,22 mmol) en THF (1 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa

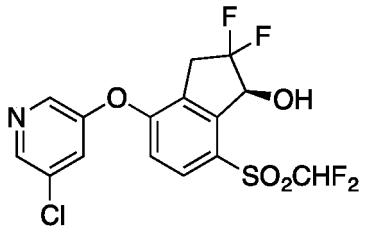
acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadió HCl concentrado (0,11 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-50 % de EtOAc/hexano) para dar 7-((difluorometil)tio)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-carbaldehído (24 mg, 45 %). LCMS ESI (-) m/z 245 (M-H).

Etapa B: Preparación de (7-((difluorometil)tio)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol: A una solución en agitación de 7-((difluorometil)tio)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-carbaldehído (24 mg, 0,10 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió borohidruro sódico (5,5 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua gota a gota para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-50 % de EtOAc/hexano) para dar (7-((difluorometil)tio)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol (17 mg, 70 % de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 247 (M-H).

Etapa C: Preparación de (7-((difluorometil)sulfonil)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol: A una solución en agitación de (7-((difluorometil)tio)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol (17 mg, 0,07 mmol) en diclorometano (0,7 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (35 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ y después se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-30 % de EtOAc/hexano) para dar (7-((difluorometil)sulfonil)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol (14 mg, 73 %). LCMS ESI (+) m/z 281 (M+H).

Etapa D: Preparación de (7-((difluorometil)sulfonil)-4-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol **(Compuesto 24):** Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo 1** etapa G usando (7-((difluorometil)sulfonil)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol en lugar de (1*R*)-7-(difluorometilsulfonil)-4-fluoro-indan-1-ol. LCMS ESI (+) 391 m/z (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,77 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,71-6,65 (m, 1H), 6,62-6,36 (m, 2H), 6,23 (t, 1H), 3,94-3,71 (m, 3H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,40-2,22 (m, 2H).

Ejemplo 25



(*S*)-4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 25)**

Etapa A: Preparación de 3-cloro-5-((7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-il)oxi)piridina: Se combinó 7-((difluorometil)sulfonil)-4-fluoro-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] (3,0 g, 9,7 mmol) con 5-cloropiridin-3-ol (1,89 g, 14,6 mmol) y bicarbonato sódico (2,45 g, 29,2 mmol), después los sólidos se suspendieron en N-metilpirrolidinona (28,5 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 14 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 34 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron cinco veces con agua, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío hasta un sólido de color crema (4,36 g). LCMS ESI (+) m/z (M+H) 418, 420.

Etapa B: Preparación de 4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Se disolvió 3-cloro-5-((7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-il)oxi)piridina (5,07 g, 12,1 mmol) en 6:1 de acetona/agua (100 ml) y se trató con p-toluenosulfonato de piridinio (304 mg, 1,21 mmol). La mezcla se calentó a 82 °C durante 22 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 38 horas. La mezcla de reacción se trató con más p-toluenosulfonato de piridinio (304 mg, 1,21 mmol) y recalentó a 90 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. La capa acuosa restante se trató con $NaHCO_3$ saturado y acetato de etilo, después se separó. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío hasta un sólido de color castaño (4,25 g). LCMS ESI (+) m/z (M+H) 374, 376.

Etapa C: Preparación de *N*-butil-4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina: Se suspendió 4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (4,25 g, 11,4 mmol) en benceno (250 ml) y se trató con butilamina (45 ml, 454 mmol) y ácido trifluoroacético (0,44 ml, 5,7 mmol). El matraz de reacción se calentó a través de un purgador Dean-Stark mientras se controlaba la reacción mediante RMN ^{1}H. Después de 3,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío, después el residuo se disolvió de nuevo en MTBE y agua. Tras la separación, la capa orgánica se lavó tres veces con agua, $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío hasta un sólido de color castaño (4,8 g).

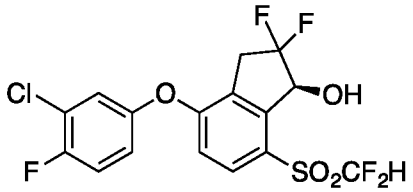
Etapa D: Preparación de 4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-

ona: Se disolvió *N*-butil-4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina (4,8 g, 11,2 mmol) en acetonitrilo seco (110 ml) y se trató con Selectfluor® (9,9 g, 28 mmol) y sulfato sódico (16 g, 112 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 8 horas, después se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se trató con HCl acuoso concentrado (14 ml, 169 mmol) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se concentró al vacío, después la suspensión resultante se diluyó con agua (250 ml) y acetato de etilo. Tras la separación, la capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío hasta un semisólido oscuro. El producto en bruto se disolvió de nuevo en cloruro de metileno y se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano. El material deseado se recogió y se concentró al vacío hasta un sólido de color crema (1,76 g). LCMS ESI (+) m/z (M+H) 409,9 / 411,9.

Etapa E: Preparación de (*S*)-4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 25):** Se disolvió 4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (1,76 g, 4,3 mmol) en cloruro de metileno (46 ml), se trató con trietilamina (1,2 ml, 8,6 mmol) y ácido fórmico (0,49 ml, 12,9 mmol), después se enfrió a 0 °C. La solución se trató con RuCl(p-cimeno)[(*R,R*)-Ts-DPEN] sólido (27 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción homogénea se transfirió al refrigerador y se dejó reposar a 4 °C durante 14 horas. La mezcla se concentró al vacío y se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo y hexanos. Después de la cromatografía, el producto deseado se concentró al vacío. El aceite restante se disolvió en Et_2O, se concentró al vacío y se secó a alto vacío para dar el **compuesto 25** en forma de una espuma de color blanco (1,64 g). LCMS ESI (+) m/z (M+H) 410, 412. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55-8,54 (m, 1H), 8,40-8,39 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,44 (t, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 3,64-3,48 (m, 2H), 3,35 (d, 1H).

Síntesis alternativa de 4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Preparación de 4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Preparada de forma similar a la descrita en el **ejemplo 18** usando (*R*)-4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 3)** en lugar de 4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-(difluorometilsulfonil)indan-1-ol **(Compuesto 17).** LCMS ESI (+) m/z 374, 376 (M+H).

Ejemplo 26



(*S*)-4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 26)**

Etapa A: Preparación de 7-((difluorometil)sulfonil)-2,4-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Una mezcla de 7-(difluorometilsulfonil)-4-fluoro-indan-1-ona (100 mg, 0,38 mmol), metanol (4 ml) y Accufluor® (50 % sobre óxido de aluminio, 158 mg, 0,490 mmol) se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-25 % de EtOAc/hexano) para dar 7-((difluorometil)sulfonil)-2,4-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (55 mg, 51 %). LCMS ESI (+) m/z 283 (M+H).

Etapa B: Preparación de *terc*-butil((4-((difluorometil)sulfonil)-2,7-difluoro-1*H*-inden-3-il)oxi)dimetilsilano: A una solución en agitación de 7-((difluorometil)sulfonil)-2,4-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (352 mg, 1,25 mmol) y trietilamina (1,04 ml, 7,48 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de [*terc*-butil(dimetil)sililo] (0,43 ml, 1,87 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 397 (M+H).

Etapa C: Preparación de 7-((difluorometil)sulfonil)-2,2,4-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: A una solución en agitación de *terc*-butil((4-((difluorometil)sulfonil)-2,7-difluoro-1*H*-inden-3-il)oxi)dimetilsilano (en bruto, 494 mg, 1,25 mmol) en acetonitrilo (12 ml) se le añadió Selectfluor® (574 mg, 1,62 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (8-28 % de EtOAc en hexano) para dar 7-((difluorometil)sulfonil)-2,2,4-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (315 mg, 84 %). LCMS ESI (+) m/z 301 (M+H).

Etapa D: Preparación de (*S*)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,2,4-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol: Preparado de forma análoga al procedimiento para el ejemplo 1 etapa F. LCMS ESI (-) m/z 347 (M-H+46).

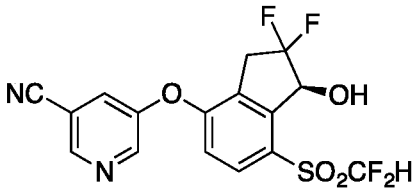
Etapa E: Preparación de (*S*)-*terc*-butil((7-((difluorometil)sulfonil)-2,2,4-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)oxi)dimetilsilano: A una solución en agitación de (*S*)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,2,4-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-

1-ol (140 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió 2,6-dimetilpiridina (0,21 ml, 1,9 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió [*terc*-butil(dimetil)silil]trifluorometanosulfonato (0,27 ml, 1,2 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (2-10 % de EtOAc en hexano) para dar (*S*)-*terc*-butil((7-((difluorometil)sulfonil)-2,2,4-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)oxi)dimetilsilano (155 mg, 80 %). LCMS ESI (+) m/z 417 (M+H).

Etapa F: Preparación de (*S*)-*terc*-butil((4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)oxi)dimetilsilano: Una mezcla de (*S*)-*terc*-butil((7-((difluorometil)sulfonil)-2,2,4-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)oxi)dimetilsilano (100 mg, 0,24 mmol), 3-cloro-4-fluoro-fenol (70 mg, 0,48 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (61 mg, 0,72 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (0,8 ml) se calentó a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (3-15 % de EtOAc/hexano) proporcionando (*S*)-*terc*-butil((4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)oxi)dimetilsilano (41 mg, 31 %). LCMS ESI (-) m/z 541.543 (M-H).

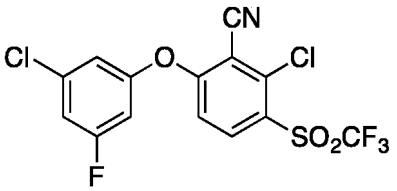
Etapa G: Preparación de (*S*)-4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 26):** A una solución en agitación de (*S*)-*terc*-butil((4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)oxi)dimetilsilano (41 mg, 0,08 mmol) en tetrahidrofurano (0,8 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M solución en THF, 0,08 ml, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 (columna C18 Flash 12+M, One unit, de Biotage Isolera, 20-95 % de CH_3CN/agua) para dar el **compuesto 26** (17 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. Se determinó que el ee era >95 % mediante análisis de RMN ^{19}F del éster de Mosher correspondiente. LCMS ESI (-) m/z 473, 475 (M- H+46); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86 (d, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,41 (t, 1H), 5,51-5,47 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,26 (s a, 1H).

Ejemplo 27



(*S*)-5-((7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo **(Compuesto 27):** Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo 26** usando 5-hidroxinicotinonitrilo en lugar del 3-cloro-4-fluorofenol de la etapa F. LCMS ESI (+) m/z 403 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,82 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,44 (t, 1H), 5,55-5,50 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,29 (d, 1H).

Ejemplo de referencia 28



2-cloro-6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 28)**

Etapa A: Preparación de 2-bromo-3-cloro-4-((trifluorometil)tio)anilina: A una solución en agitación de 3-cloro-4-((trifluorometil)tio)anilina (3,0 g, 13,2 mmol) en DMF (60 ml) se le añadió gota a gota una solución de NBS (2,7 g, 15,2 mmol) en DMF (30 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1-5 % de EtOAc en hexano) para dar 2-bromo-3-cloro-4-((trifluorometil)tio)anilina (1,10 g, 27 %). LCMS ESI (-) m/z 304, 306, 308 (M-H).

Etapa B: Preparación de (3-bromo-2,4-diclorofenil)(trifluorometil)sulfano: A una solución en agitación de 2-bromo-3-cloro-4-((trifluorometil)tio)anilina (0,80 g, 2,61 mmol) en ácido acético (8 ml) se le añadió HCl concentrado (4 ml)

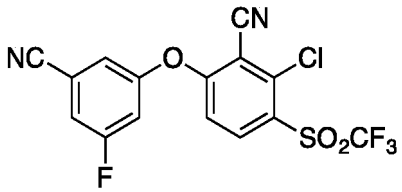
gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución de $NaNO_2$ (0,216 g, 3,13 mmol) en agua (2 ml) gota a gota. En un matraz independiente, se preparó una solución de CuCl (388 mg, 3,92 mmol) en HCl concentrado (4 ml). Después la mezcla de reacción de la sal de diazonio preparada de antemano se añadió rápidamente a la solución de la sal de cobre. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y después se evaporaron. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1-3 % de EtOAc en hexano) para producir (3-bromo-2,4-diclorofenil)(trifluorometil)sulfano (0,38 g, 47 %). LCMS ESI (-) m/z 319, 321.323 (M-H).

Etapa C: Preparación de 2,6-dicloro-3-((trifluorometil)tio)benzonitrilo: A una solución de (3-bromo-2,4-diclorofenil)(trifluorometil)sulfano (68 mg, 0,21 mmol) en NMP (1 ml) en un recipiente de reacción de microondas se le añadió CuCN (22 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 190 °C en un reactor de microondas durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (2-5 % de EtOAc/hexano) para dar 2,6-dicloro-3-((trifluorometil)tio)benzonitrilo (25 mg, 44 %).

Etapa D: Preparación de 2,6-dicloro-3-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo: A una mezcla en agitación de 2,6-dicloro-3-((trifluorometil)tio)benzonitrilo (35 mg, 0,13 mmol), acetonitrilo (3 ml), CCl_4 (3 ml) y agua (6 ml) se le añadió $NaIO_4$ (69 mg, 0,32 mmol) y $RuCl_3$ (1 mg, 0,003 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (2-10 % de EtOAc/hexano) para dar 2,6-dicloro-3-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo (25 mg, 64 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,31 (d, 1H), 7,75 (d, 1H).

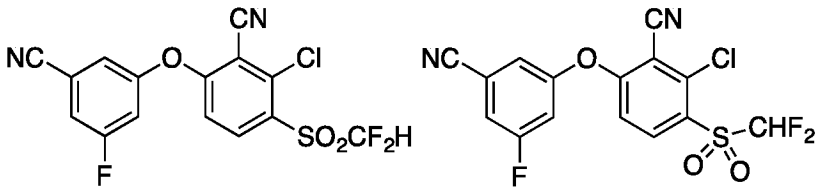
Etapa E: Preparación de 2-cloro-6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 28):** A un matraz con forma de pera se le añadió 2,6-dicloro-3-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo (25 mg, 0,082 mmol), 3-cloro-5-fluorofenol (12 mg, 0,08 mmol) y NMP (1 ml). Se añadió Cs_2CO_3 (16 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 (columna C18 Flash 12+M, One unit, de Biotage Isolera, 20-100 % de CH_3CN/agua) para dar el **compuesto 28** (18 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (-) m/z 412, 414 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,27 (d, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,03-7,02 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,88-6,85 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 29



2-cloro-6-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 29):** Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo de referencia 28** usando 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo en lugar del 3-cloro-5-fluorofenol de la etapa E. LCMS ESI (-) m/z 403/405 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,31 (d, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,32-7,31 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,97 (d, 1H).

Ejemplo de referencia 30



2-cloro-6-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-((difluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 30)**

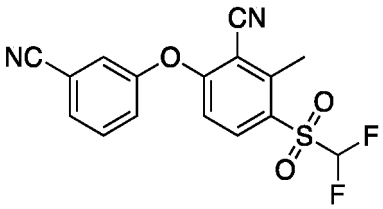
Etapa A: Preparación de 3-bromo-2,4-diclorobencenotiol: A una solución en agitación de trifenilfosfina (2,43 g, 9,25 mmol) en diclorometano (8 ml) y DMF (0,5 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 3-bromo-2,4-diclorobencen-1-sulfonilo (1,00 g, 3,08 mmol) en diclorometano (8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar de forma gradual a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se le añadió solución 1 N de NaOH y se extrajo con éter. La capa acuosa se acidificó con HCl 3 N y se extrajo con

EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionando 3-bromo-2,4-diclorobencenotiol (0,207 g, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (-) m/z 255, 257, 259 (M-H).

Etapa B: Preparación de (3-bromo-2,4-diclorofenil)(trifluorometil)sulfano: Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo 1** etapa D usando 3-bromo-2,4-diclorobencenotiol en lugar de 4-fluoro-7-sulfanil-indan-1-ona. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,57 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,90 (t, 1H).

Etapa C: Preparación de (2-cloro-6-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-((difluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 30):** Preparado de forma análoga a los procedimientos para el **compuesto 28** del ejemplo de referencia 28 etapa C a etapa E. LCMS ESI (-) m/z 385, 387 (M-H); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,28 (d, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,45 (t, 1H).

Ejemplo de referencia 31



6-(3-cianofenoxi)-3-((difluorometil)sulfonil)-2-metilbenzonitrilo **(Compuesto 31)**

Etapa A: 3-bromo-6-fluoro-2-metil-benzonitrilo: Se añadió 2-fluoro-6-metil-benzonitrilo (1000 mg, 7,4 mmol) a ácido trifluorometanosulfónico (4,98 ml, 56,2 mmol) enfriado en hielo. La solución fría resultante se trató con N-bromosuccinimida (1380 mg, 7,8 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con 2 porciones de diclorometano. Las capas de diclorometano combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron para producir 3-bromo-6-fluoro-2-metil-benzonitrilo (1560 mg, 7,3 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo claro que se solidificó.

Etapa B: Etanotioato de S-(3-ciano-4-fluoro-2-metil-fenilo): A una solución de 3-bromo-6-fluoro-2-metil-benzonitrilo (1500 mg, 7,0 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) se le añadió acetilsulfanilpotasio (840 mg, 7,4 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno y después se añadieron (5-difenilfosfanil-9,9-dimetil-xanten-4-il)-difenil-fosfano (487 mg, 0,8 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (3523 mg, 0,4 mmol). Se detuvo el rociado y el matraz se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Después de 4,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y salmuera, se filtró y se separó. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó.
El residuo se cromatografió en una columna de 50 g SNAP de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron para proporcionar etanotioato de S-(3-ciano-4-fluoro-2-metil-fenilo) (441 mg, 2,1 mmol, 30 % de rendimiento).

Etapa C: 6-fluoro-2-metil-3-sulfanil-benzonitrilo: Se añadió hidróxido de litio monohidrato (265 mg, 6,3 mmol) a una solución desgasificada (N_2) de etanotioato de S-(3-ciano-4-fluoro-2-metil-fenilo) (441 mg, 2,1 mmol) en metanol (12 ml) y agua (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se evaporó, el residuo acuoso se neutralizó con HCl 10 % y la mezcla se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar 6-fluoro-2-metil-3-sulfanil-benzonitrilo (370 mg, 2,2 mmol, 100 % de rendimiento).

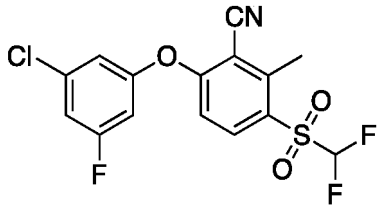
Etapa D: 3-(difluorometilsulfanil)-6-fluoro-2-metil-benzonitrilo: Se añadió hidróxido de potasio (1862 mg, 33 mmol) a una suspensión congelada desgasificada de 6-fluoro-2-metil-3-sulfanil-benzonitrilo (370 mg, 2,2 mmol) y dietilfosfonato de bromodifluorometilo (886 mg, 3,3 mmol) en acetonitrilo (6 ml) y agua (6 ml) enfriada en hielo seco/acetona en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se repartió entre MTBE y salmuera. El MTBE se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir un aceite de color amarillo. Este se cromatografió en una columna de 50 g SNAP de Biotage con un gradiente del 0 % al 40 % de EtOAc:hexano. Se obtuvo 3-(difluorometilsulfanil)-6-fluoro-2-metil-benzonitrilo en forma de un aceite de color amarillo claro (239 mg, 1,1 mmol, 50 % de rendimiento).

Etapa E: 3-(difluorometilsulfonil)-6-fluoro-2-metil-benzonitrilo: Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (740 mg, 3,3 mmol) a una solución de 3-(difluorometilsulfanil)-6-fluoro-2-metil-benzonitrilo (239 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más ácido 3-cloroperbenzoico (246 mg, 1,1 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con una mezcla de $NaHCO_3$ acuoso saturado y tiosulfato sódico acuoso (1 M), agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco. Este se cromatografió en una columna de 25 g SNAP de Biotage con un gradiente del 20 % al 60 % de EtOAc:hexano. Se obtuvo 3-(difluorometilsulfonil)-6-fluoro-2-metil-benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco (138 mg, 0,6 mmol, 50 % de rendimiento).

Etapa F: 6-(3-cianofenoxi)-3-((difluorometil)sulfonil)-2-metilbenzonitrilo **(Compuesto 31):** Se añadió 3-hidroxibenzonitrilo (7,17 mg, 0,06 mmol) a una solución de 3-(difluorometilsulfonil)-6-fluoro-2-metil-benzonitrilo

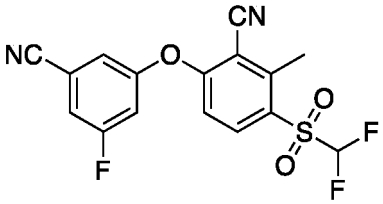
(15 mg, 0,06 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (10 mg, 0,12 mmol) en DMF (0,5 ml) en un recipiente. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C. Después de 50 minutos, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió con una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 20 % al 80 % de EtOAc:hexano para dar el **compuesto 31** en forma de un sólido de color blanco (18,4 mg, 0,05 mmol, 88 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,14 (d, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,48-7,47 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,24 (t, 1H), 2,98 (s, 3H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H] = 374.

Ejemplo de referencia 32



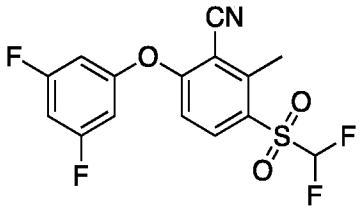
6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-((difluorometil)sulfonil)-2-metilbenzonitrilo **(Compuesto 32):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 31,** Etapa F, sustituyendo 3-cloro-5-fluorofenol por 3-hidroxibenzonitrilo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$):
δ 8,15 (d, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,24 (t, 1H), 2,97 (s, 3H). *m/z* (ES- API-neg) [M-1] = 374

Ejemplo de referencia 33



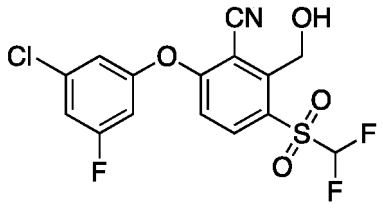
6-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-((difluorometil)sulfonil)-2-metilbenzonitrilo **(Compuesto 33):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 31,** Etapa F, sustituyendo 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo por 3-hidroxibenzonitrilo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (d, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,26 (t, 1H), 2,90 (s, 3H). *m/z* (ES-API-neg) [M-1] = 365.

Ejemplo de referencia 34



3-((difluorometil)sulfonil)-6-(3,5-difluorofenoxi)-2-metilbenzonitrilo **(Compuesto 34):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 31,** Etapa F, sustituyendo 3,5-difluorofenol por 3-hidroxibenzonitrilo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,77-6,70 (m, 2H), 6,24 (t, 1H), 2,97 (s, 3H). *m/z* (ES-API- neg) [M-1] = 358.

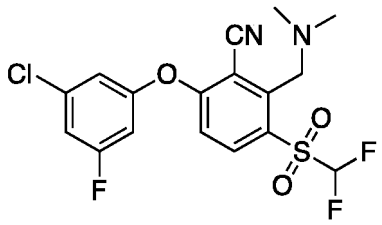
Ejemplo de referencia 35



6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-((difluorometil)sulfonil)-2-(hidroximetil)benzonitrilo **(Compuesto 35)**

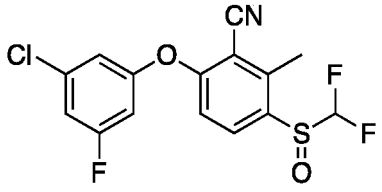
Etapa A: 2-(bromometil)-6-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-3-(difluorometilsulfonil)benzonitrilo: Se añadió N-bromosuccinimida (24 mg, 0,14 mmol) a una solución de 6-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-3-(difluorometilsulfonil)-2-metilbenzonitrilo **Compuesto 32** (50,8 mg, 0,14 mmol) en tetracloruro de carbono (3 ml). La suspensión se trató con AIBN (1,1 mg, 0,01 mmol) y se calentó a reflujo durante 9 días, añadiéndose más N-bromosuccinimida y AIBN según sea necesario para completar la reacción. Por último, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir un cristal incoloro. Este se cromatografió en una columna de 10 g SNAP de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano. Se obtuvo 2-(bromometil)-6-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-3-(difluorometilsulfonil)benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco (26,4 mg, 0,06 mmol, 43 % de rendimiento).
Etapa B: Acetato de [3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-ciano-6-(difluorometilsulfonil)fenil]metilo: Se trató 2-(bromometil)-6-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-3-(difluorometilsulfonil)benzonitrilo (12 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,50 ml) con acetato potásico (13,2 mg, 0,13 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo. Este se cromatografió con una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar acetato de [3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-ciano-6-(difluorometilsulfonil)fenil]metilo (4,4 mg, 0,01 mmol, 38 % de rendimiento). m/z (ES-API-pos) [M+H] = 451.
Etapa C: 6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-((difluorometil)sulfonil)-2-(hidroximetil)benzonitrilo **(Compuesto 35):** Se añadió hidróxido de litio hidrato (0,85 mg, 0,02 mmol) a una solución de acetato de [3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-ciano-6-(difluorometilsulfonil)fenil]metilo (4,4 mg, 0,01 mmol) en metanol (0,80 ml) y agua (0,40 ml). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se trató con unas gotas de HCl 1 M y se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar una película de color blanco. Este se cromatografió en una columna de 10 g SNAP de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano. Se completó una purificación más usando una placa de TLC preparativa de 2 mm y se desarrolló 4 veces con 4:1 de diclorometano:hexano para dar el **compuesto 35** (1,0 mg, 0,003 mmol, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,07 (d, 1H), 7,13-7,05 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,26 (t, 1H), 5,60 (s, 2H). *m/z* (ES-API-neg) [M-1] = 391.

Ejemplo de referencia 36



6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-((difluorometil)sulfonil)-2-((dimetilamino)metil)benzonitrilo **(Compuesto 36):** Se añadió *N,N*-dimetilamina en THF (1,0 M, 0,02 ml, 0,02 mmol) a una solución enfriada con hielo de 2-(bromometil)-6-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-3-(difluorometilsulfonil)benzonitrilo (10 mg, 0,02 mmol) y trietilamina (0,01 ml, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo. Este se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar el **compuesto 36** (4,1 mg, 0,01 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,34 (s, 6H). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 419.

Ejemplo de referencia 37



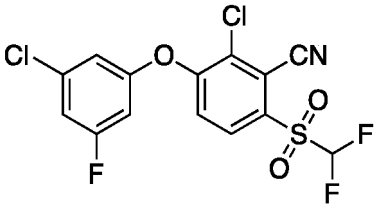
6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-((difluorometil)sulfinil)-2-metilbenzonitrilo **(Compuesto 37)**

Etapa A: (3-ciano-4-fluoro-2-metil-fenil)-(difluorometil)-oxido-sulfonio: Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (740 mg, 3,3 mmol) a una solución de 3-(difluorometilsulfanil)-6-fluoro-2-metil-benzonitrilo (239 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más ácido 3-cloroperbenzoico (246 mg, 1,1 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de

reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con una mezcla de $NaHCO_3$ acuoso saturado y tiosulfato sódico acuoso (1 M), agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco. Este se cromatografió en una columna SNAP de 25 g de Biotage con un gradiente del 20 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar 3-(difluorometilsulfonil)-6-fluoro-2-metil-benzonitrilo (138 mg, 0,55 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco y (3-ciano-4-fluoro-2-metil-fenil)-(difluorometil)-oxido-sulfonio (28,7 mg, 0,12 mmol, 11 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro.

Etapa B: 6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-((difluorometil)sulfinil)-2-metilbenzonitrilo **(Compuesto 37):** Se añadió 3-cloro-5-fluoro-fenol (0,0022 ml, 0,0200 mmol) a una solución de (3-ciano-4-fluoro-2-metil-fenil)-(difluorometil)-oxido-sulfonio (5,0 mg, 0,02 mmol) y carbonato potásico (4,4 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,5 ml) en un recipiente. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C. Después de 75 min, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar el **compuesto 37** (6,8 mg, 0,02 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,07 (d, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,15 (t, 1H), 2,68 (s, 3H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H] = 358.

Ejemplo de referencia 38



2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 38)**

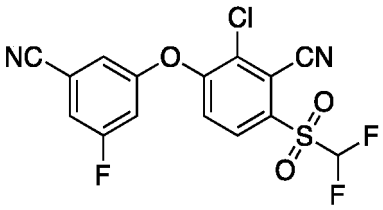
Etapa A: 2-cloro-3-fluoro-6-sulfanil-benzonitrilo: Un matraz que contenía una solución de 2-cloro-3,6-difluoro-benzonitrilo (2,0 g, 11,5 mmol) en DMF (10 ml) se roció con nitrógeno, se enfrió en hielo y se trató con sodiosulfanilsodio (944 mg, 12,1 mmol). La suspensión de color amarillo se agitó y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 45 min, la mezcla de reacción se diluyó con NaOH 1 M, se lavó con 2 porciones de diclorometano, se acidificó a pH 2 con HCl conc. y se extrajo con 2 porciones de diclorometano. El diclorometano se lavó con dos porciones de salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir 2-cloro-3-fluoro-6-sulfanil-benzonitrilo (1,44 g, 7,7 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido ceroso de color amarillo claro. *m/z* (ES-API-neg) [M-H] = 186.

Etapa B: 2-cloro-6-(difluorometilsulfanil)-3-fluoro-benzonitrilo: Se añadió dietilfosfonato de bromodifluorometilo (384 mg, 1,44 mmol) a una suspensión congelada desgasificada de 2-cloro-3-fluoro-6-sulfanil-benzonitrilo (180 mg, 0,96 mmol) e hidróxido potásico (807 mg, 14,4 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y agua (4 ml) enfriada en hielo seco/acetona en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 20 min, la mezcla de reacción se repartió entre MTBE y salmuera. El MTBE se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir un aceite de color amarillo. Este se cromatografió en una columna SNAP de 25 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar 2-cloro-6-(difluorometilsulfanil)-3-fluoro-benzonitrilo (77 mg, 0,33 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Etapa C: 2-cloro-6-(difluorometilsulfonil)-3-fluoro-benzonitrilo: Una solución de 2-cloro-6-(difluorometilsulfanil)-3-fluoro-benzonitrilo (77 mg, 0,33 mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (197 mg, 1,14 mmol) en diclorometano (10 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Se añadieron 100 mg más de ácido 3-cloroperbenzoico y se calentó por reflujo continuado durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con una mezcla de $NaHCO_3$ acuoso saturado y tiosulfato sódico 1 M, agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco. Este se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 20 % al 80 % de EtOAc:hexano para dar 2-cloro-6-(difluorometilsulfonil)-3-fluoro-benzonitrilo (68 mg, 0,25 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido ceroso de color blanco. *m/z* (ES-API-neg) [M-H] = 266.

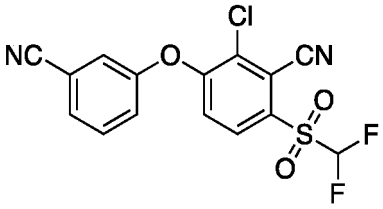
Etapa D: (2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)fenil)metanol **(Compuesto 38):** Una solución de 2-cloro-6-(difluorometilsulfonil)-3-fluoro-benzonitrilo (10 mg, 0,04 mmol) y 3-cloro-5-fluorofenol (0,004 ml, 0,04 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se trató con hidrogenocarbonato sódico (6 mg, 0,07 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar el **compuesto 38** (6,8 mg, 0,02 mmol, 46 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,41 (t, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H + 18] = 413.

Ejemplo de referencia 39



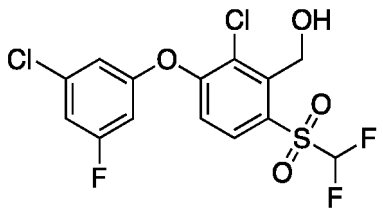
2-cloro-3-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 39):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 38,** etapa D, sustituyendo 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo por 3-cloro-5-fluorofenol. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,09 (d, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,43 (t, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+18] = 404.

Ejemplo de referencia 40



2-cloro-3-(3-cianofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 40):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 38,** etapa D, sustituyendo 3-hidroxi-benzonitrilo por 3-cloro-5-fluoro-fenol. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03 (d, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,41 (t, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+18] = 386.

Ejemplo de referencia 41



(2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)fenil)metanol **(Compuesto 41)**

Etapa A: 2-cloro-6-(difluorometilsulfanil)-3-fluoro-benzaldehído: Se añadió una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1,18 ml, 1,18 mmol, 1 M en heptano) a una solución enfriada con hielo de 2-cloro-6-(difluorometilsulfanil)-3-fluoro-benzonitrilo (200 mg, 0,84 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se trató con ~2 ml de metanol, después 2 ml de HCl al 10 %. Esta se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo acuoso se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. Este se cromatografió en una columna SNAP de 25 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar 2-cloro-6-(difluorometilsulfanil)-3-fluoro-benzaldehído (124 mg, 0,5 mmol, 61 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro.

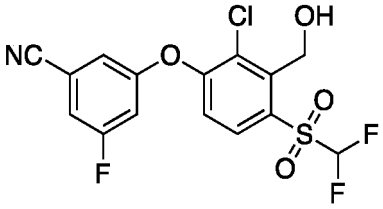
Etapa B: [2-cloro-6-(difluorometilsulfanil)-3-fluoro-fenil]metanol: Se añadió borohidruro sódico (29 mg, 0,77 mmol) a una solución enfriada con hielo de 2-cloro-6-(difluorometilsulfanil)-3-fluoro-benzaldehído (124 mg, 0,52 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado y se concentró. La suspensión acuosa se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir [2-cloro-6-(difluorometilsulfanil)-3-fluorofenil]metanol (110 mg, 0,45 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Etapa D: [2-cloro-6-(difluorometilsulfonil)-3-fluoro-fenil]metanol: Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (235 mg, 1,36 mmol) a una solución de [2-cloro-6-(difluorometilsulfanil)-3-fluoro-fenil]metanol (110 mg, 0,45 mmol) en diclorometano (10 ml). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 45 °C. Después de 4,5 horas, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con una mezcla de $NaHCO_3$ acuoso saturado y tiosulfato sódico 1 M, después con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite incoloro que se solidificó. Este se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 80 % de EtOAc:hexano para dar [2-cloro-6-(difluorometilsulfonil)-3-fluoro-fenil]metanol (94 mg, 0,34 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido ceroso de color blanco.

Etapa E: (2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)fenil)metanol **(Compuesto 41):** Se añadió 3-

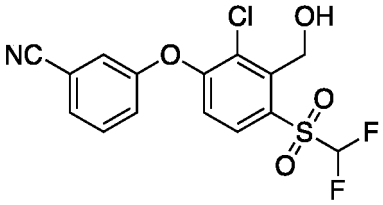
cloro-5-fluoro-fenol (0,004 ml, 0,04 mmol) a una solución de [2-cloro-6-(difluorometilsulfonil)-3-fluoro-fenil]metanol (10 mg, 0,04 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (6,12 mg, 0,07 mmol) en DMF (0,5 ml) en un recipiente. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar el **compuesto 41** (8,8 mg, 0,02 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 6,47 (t, 1H), 5,21 (d, 2H), 2,69 (t, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 445.

Ejemplo de referencia 42



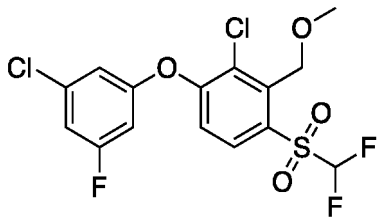
3-(2-cloro-4-((difluorometil)sulfonil)-3-(hidroximetil)fenoxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 42):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo de referencia** 41, Etapa E, sustituyendo 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo por 3-cloro-5-fluoro-fenol. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06 (d, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,50 (t, 1H), 5,21 (d, 2H), 2,70 (t, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 436.

Ejemplo de referencia 43



3-(2-cloro-4-((difluorometil)sulfonil)-3-(hidroximetil)fenoxi)benzonitrilo **(Compuesto 43):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 41,** Etapa E, sustituyendo 3-hidroxi-benzonitrilo por 3-cloro-5-fluoro-fenol. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (d, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,48 (t, 1H), 5,22 (d, 2H), 2,71 (t, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 418.

Ejemplo de referencia 44



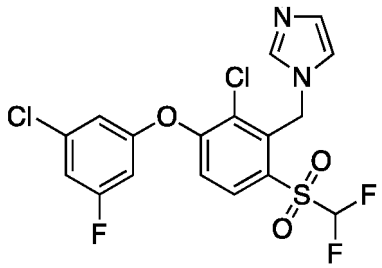
2-cloro-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((difluorometil)sulfonil)-3-(metoximetil)benceno **(Compuesto 44)**

Etapa A: Metanosulfonato de 2-cloro-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(difluorometilsulfonil)fenil]metilo: Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,0039 ml, 0,05 mmol) a una solución enfriada con hielo de [2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-(difluorometilsulfonil)fenil]metanol **(Compuesto 41,** 16,9 mg, 0,04 mmol) y trietilamina (0,01 ml, 0,11 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar metanosulfonato de [2-cloro-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(difluorometilsulfonil)fenil]metilo en forma de una película incolora.

Etapa B: 2-cloro-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((difluorometil)sulfonil)-3-(metoximetil)benceno **(Compuesto 44):** Se añadió una solución de metanolato de sodio al 25 % en metanol (0,01 ml, 0,04 mmol) a una solución de metanosulfonato de [2-cloro-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(difluorometilsulfonil)fenil]metilo (20 mg, 0,04 mmol) en metanol (1 ml). La mezcla se calentó a 50 °C. Se añadió otro equivalente de metóxido sódico al 25 % en metanol. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y salmuera diluida. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió con una

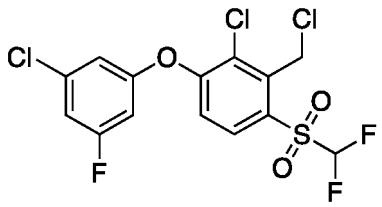
columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc: hexano para dar el **compuesto 44** en forma de una película incolora (0,9 mg, 0,002 mmol, 5 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 6,47 (t, 1H), 5,21 (d, 2H), 2,69 (t, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 445.

Ejemplo de referencia 45



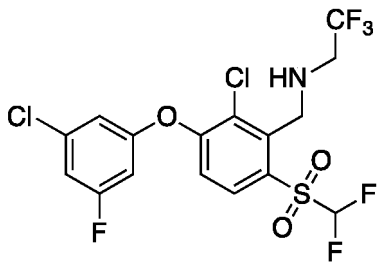
1-(2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)bencil)-1*H*-imidazol (**Compuesto 45**): Se añadió imidazol (15,8 mg, 0,23 mmol) a una solución de metanosulfonato [2-cloro-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(difluorometilsulfonil)fenil]metilo en bruto (37 mg, 0,08 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna de 10 g SNAP de Biotage con un gradiente del 10 % al 100 % de EtOAc:hexano. Las fracciones deseadas que contenían 1-(2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)bencil)-1*H*-imidazol se concentraron para dar el **compuesto 45** en forma de un cristal incoloro (18,8 mg, 0,04 mmol, 54 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,12-7,03 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 6,77 (d a, 1H), 5,92 (t, 1H), 5,76 (d, 2H). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 451.

Ejemplo de referencia 46



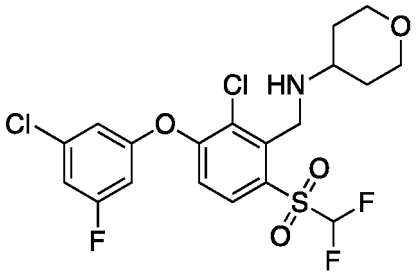
2-cloro-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-(clorometil)-4-((difluorometil)sulfonil)benceno (**Compuesto 46**): Aislado en forma de un subproducto del **ejemplo de referencia 45.** Se obtuvo el **compuesto 46** en forma de un cristal incoloro (1,7 mg, 0,004 mmol, 5 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,78-6,74 (m, 1H), 6,42 (t, 1H), 5,26 (d, 2H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 463.

Ejemplo de referencia 47



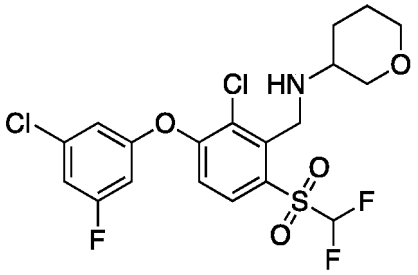
N-(2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)bencil)-2,2,2-trifluoroetan-1-amina (**Compuesto 47**): Se añadió 2,2,2-trifluoroetilamina (8,68 mg, 0,09 mmol) a una solución de metanosulfonato de [2-cloro-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(difluorometilsulfonil)fenil]metilo (28 mg, 0,06 mmol) y trietilamina (0,02 ml, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) en un recipiente. La mezcla se calentó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió con una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar el **compuesto 47** (28 mg, 0,06 mmol) en forma de un cristal incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (d, 1H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,90-6,89 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,43 (t, 1H), 4,50 (s a, 2H) 3,40-3,30 (m, 2H). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 482.

Ejemplo de referencia 48



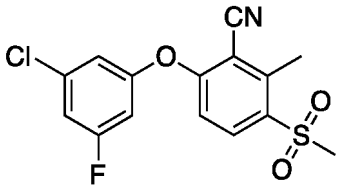
N-(2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)bencil)tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (**Compuesto 48**): Se añadió 4-aminotetrahidropirano (0,02 ml, 0,2 mmol) a una solución de metanosulfonato de [2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-(difluorometilsulfonil)fenil]metilo (23,8 mg, 0,05 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se calentó a 60 °C. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaCl acuoso diluido. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar un cristal incoloro. Este se cromatografió con una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 20 % al 80 % de EtOAc:hexano para dar el **compuesto 48** (15 mg, 0,03 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (d, 1H), 7,07 (t, 2H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,89-2,81 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 3H). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 484.

Ejemplo de referencia 49



N-(2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)bencil)tetrahidro-2*H*-piran-3-amina **(Compuesto 49):** Se añadió metanosulfonato de [2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-(difluorometilsulfonil)fenil]metilo (20 mg, 0,04 mmol) a una solución de tetrahidropiran-3-ilamina en bruto (17 mg, 0,17 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla se dejó en agitación a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar un cristal incoloro. Este se cromatografió con una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar el **compuesto 49** (14 mg, 0,03 mmol, 69 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (d, 1H), 7,09 (t, 2H), 7,03-7,00 (m, 2H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,56-3,49 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,66-1,46 (m, 3H). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 484.

Ejemplo de referencia 50



6-(3-cloro-5 -fluorofenoxi)-2-metil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 50)**

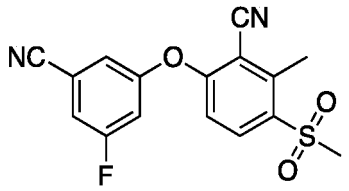
Etapa A: 6-fluoro-2-metil-3-metilsulfanil-benzonitrilo: Se añadió sulfato de dimetilo (0,13 ml, 1,38 mmol) a una mezcla de carbonato potásico (273 mg, 1,97 mmol) y 6-fluoro-2-metil-3-sulfanil-benzonitrilo (220 mg, 1,32 mmol) en DMF (5 ml). Este se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar 6-fluoro-2-metil-3-metilsulfanil-benzonitrilo (220 mg, 1,2 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño.

Etapa B: 6-fluoro-2-metil-3-metilsulfonil-benzonitrilo: Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (628 mg, 3,64 mmol) a una solución de 6-fluoro-2-metil-3-metilsulfanil-benzonitrilo (220 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (20 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con

EtOAc, se lavó dos veces con una mezcla de $NaHCO_3$ acuoso saturado y tiosulfato sódico 1 M, después con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar 6-fluoro-2-metil-3-metilsulfonil-benzonitrilo (250 mg, 1,17 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

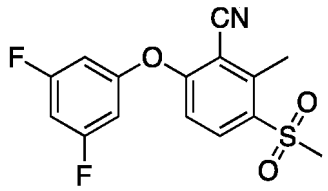
Etapa C: 6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2-metil-3-(metilsulfonilbenzonitrilo **(Compuesto 50):** Se añadió 3-cloro-5-fluorofenol (0,01 ml, 0,05 mmol) a una solución de hidrogenocarbonato sódico (7,9 mg, 0,09 mmol) y 6-fluoro-2-metil-3-metilsulfonil-benzonitrilo (10 mg, 0,05 mmol) en DMF (0,5 ml) en un recipiente. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió con una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar el **compuesto 50** (7,7 mg, 0,02 mmol, 48 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (d, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,97 (s, 3H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H] = 338.

Ejemplo de referencia 51



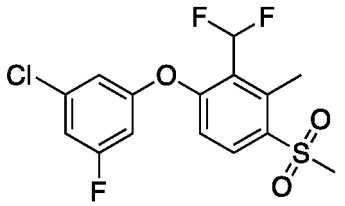
6-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-metil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 51):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 50,** Etapa C, sustituyendo 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo por 3-cloro-5-fluoro-fenol. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,25 (d, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,98 (s, 3H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H] = 329.

Ejemplo de referencia 52



6-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 52):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 50,** Etapa C, sustituyendo 3,5-difluorofenol por 3-cloro-5-fluorofenol. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (d, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,72-6,65 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,97 (s, 3H). *m/z* (ES-API- neg) [M-H] = 322.

Ejemplo de referencia 53



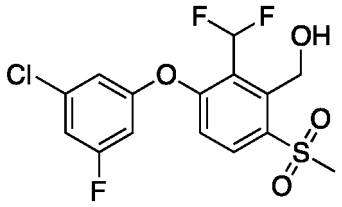
1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2-(difluorometil)-3-metil-4-(metilsulfonil)benceno **(Compuesto 53)**

Etapa A: 6-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-3-metilsulfonil-benzaldehído: Se añadió DIBAL 1 M en heptano (0,45 ml, 0,45 mmol) a una solución enfriada con hielo de 6-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-3-metilsulfonil-benzonitrilo **Compuesto 50** (109 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se trató con 1,5 ml de metanol, después 1,5 ml de HCl al 10 %. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró y el residuo acuoso se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar 6-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-3-metilsulfonil-benzaldehído (99,1 mg, 0,3 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 444.

Etapa B: 1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2-(difluorometil)-3-metil-4-(metilsulfonil)benceno **(Compuesto 53):** Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,084 ml, 0,64 mmol) a una solución de 6-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-3-metilsulfonil-benzaldehído (99,1 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de la adición, se añadió etanol (0,001 ml, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más

trifluoruro de dietilaminoazufre durante 2 días hasta que el aldehído de partida se consumió, según se determinó por LC/MS. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se trató con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa de diclorometano se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió con una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar el **compuesto 53** (65 mg, 0,18 mmol, 62 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,18 (d a, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 6,71-6,67 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,95 (t, 3H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H] = 363.

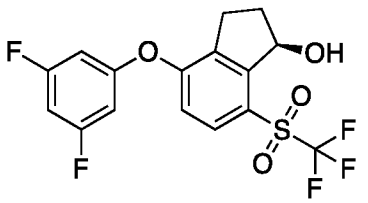
Ejemplo de referencia 54



(3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2-(difluorometil)-6-(metilsulfonil)fenil)metanol **(Compuesto 54)**

Etapa A: 3-(bromometil)-1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-(difluorometil)-4-metilsulfonilbenceno: Se añadió peróxido de benzoílo (1,84 mg, 0,01 mmol) a una solución de 1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-(difluorometil)-3-metil-4-metilsulfonil-benceno **Compuesto 53** (55,5 mg, 0,15 mmol) y N-bromosuccinimida (27 mg, 0,15 mmol) en tetracloruro de carbono (4 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, añadiendo más peróxido de benzoílo y N-bromosuccinimida hasta que el material de partida se consumió. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite incoloro. El residuo se cromatografió con una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar 3-(bromometil)-1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-(difluorometil)-4-metilsulfonilbenceno (40,2 mg, 0,09 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro.
Etapa B: Acetato de [3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-(difluorometil)-6-metilsulfonil-fenil]metilo: Se trató 3-(bromometil)-1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-(difluorometil)-4-metilsulfonil-benceno (40,2 mg, 0,09 mmol) en DMF (1,5 ml) con acetato potásico (44 mg, 0,45 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar acetato de [3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-(difluorometil)-6-metilsulfonil-fenil]metilo (38 mg, 0,09 mmol, 100 % de rendimiento). *m/z* (ES-API-neg) [M-H] = 421.
Etapa C: (3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2-(difluorometil)-6-(metilsulfonil)fenil)metanol **(Compuesto 54):** Se añadió hidróxido de litio hidrato (11,3 mg, 0,27 mmol) a una solución de acetato de [3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-(difluorometil)-6-metilsulfonil-fenil]metilo (38 mg, 0,09 mmol) en metanol (4 ml) y agua (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió con una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar el **compuesto 54** (25,2 mg, 0,07 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,21 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 5,27 (d, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,96-2,91 (m, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 425.

Ejemplo 55



(*R*)-4-(3,5-difluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 55)**

Etapa A: 4-fluoro-7-(trifluorometilsulfanil)indan-1-ona: Se disolvieron dicloruro de metil viológeno hidrato (22,6 mg, 0,09 mmol) y 4-fluoro-7-sulfanil-indan-1-ona (320 mg, 1,76 mmol) en DMF (3 ml) en un recipiente. La solución se enfrió en hielo seco/acetona y se condensó yoduro de trifluorometilo gaseoso (688 mg, 3,5 mmol) en la solución enfriada. Se añadió trietilamina (0,34 ml, 2,46 mmol) y el recipiente se cerró herméticamente. Este se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 50 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar 4-fluoro-7-(trifluorometilsulfanil)indan-1-ona (130 mg, 0,52 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro. *m/z*

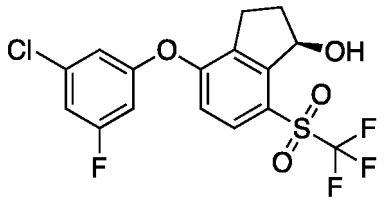
(ES-API-neg) [M-H] = 281.

Etapa B: 4-fluoro-7-(trifluorometilsulfonil)indan-1-ona: Se añadió peryodato de sodio (457,8 mg, 2,14 mmol) a una mezcla de 4-fluoro-7-sulfanil-indan-1-ona (130 mg, 0,71 mmol) y cloruro de rutenio (III) (4,44 mg, 0,02 mmol) en tetracloruro de carbono (2 ml), acetonitrilo (2 ml) y agua (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. El diclorometano se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 25 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar 4-fluoro-7-(trifluorometilsulfonil)indan-1-ona (127 mg, 0,45 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa C: (1*R*)-4-fluoro-7-(trifluorometilsulfonil)indan-1-ol: A una solución de 4-fluoro-7-(trifluorometilsulfonil)indan-1-ona (127 mg, 0,45 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido fórmico (0,02 ml, 0,56 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno y se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (5,7 mg, 0,01 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se cromatografió en una columna SNAP de 25 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar (1*R*)-4-fluoro-7-(trifluorometilsulfonil)indan-1-ol (115 mg, 0,4 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. La RMN ^{19}F ($CDCl_3$) mostró un e.e. >93 % basándose en resonancias del éster de Mosher de CF_3.

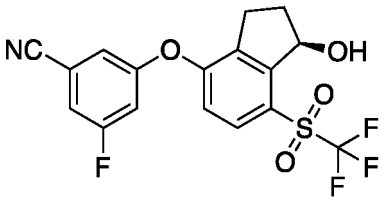
Etapa D: (*R*)-4-(3,5-difluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 55):** Se añadió 3,5-difluorofenol (8,66 mg, 0,07 mmol) a una solución de (1*R*)-4-fluoro-7-(trifluorometilsulfonil)indan-1-ol (17,2 mg, 0,06 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (10,17 mg, 0,12 mmol) en DMF (0,5 ml). Esta se calentó a 80 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 5 % al 40 % de EtOAc:hexano para dar un producto impuro. Este se volvió a cromatografiar en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 40 % al 100 % de diclorometano:hexano para dar un producto con una pequeña cantidad de impureza. Este se volvió a cromatografiar en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 5 % al 35 % de EtOAc: hexano para dar el **compuesto 55** (6,5 mg, 0,02 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,84 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,76-6,70 (m, 1H), 6,66-6,60 (m, 2H), 5,65-5,60 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,00-2,92 (m, 1H) 2,47-2,28 (m, 2H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H] = 393.

Ejemplo 56



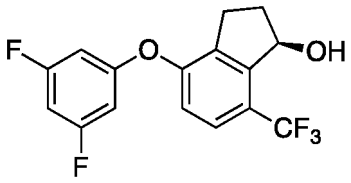
(*R*)-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 56):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 55,** etapa D sustituyendo 3-cloro-5-fluorofenol por 3,5-difluorofenol. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,84 (d, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 5,65-5,61 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 2H), 3,01-2,92 (m, 1H) 2,47-2,28 (m, 2H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 455.

Ejemplo 57



(*R*)-3-fluoro-5-((1-hidroxi-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo (Compuesto 57): Preparado de forma similar de acuerdo con el ejemplo 55, etapa D sustituyendo 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo por 3,5-difluorofenol. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88 (d, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,66-5,62 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 1H) 2,47-2,29 (m, 2H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 446.

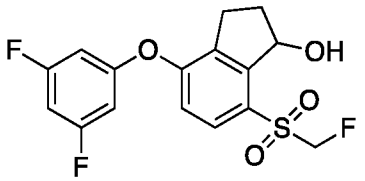
Ejemplo 58



(*R*)-4-(3,5-difluorofenoxi)-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (**Compuesto 58**)

Etapa A: 4-fluoro-7-(trifluorometil)indan-1-ona: Se trató una solución de 7-bromo-4-fluoro-indan-1-ona (1,00 g, 4,37 mmol) en DMF (15 ml) en un recipiente de microondas con yoduro de cobre (I) (1,66 g, 8,73 mmol) y 2,2-difluoro-2-fluorosulfonil-acetato de metilo (2,78 ml, 21,8 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un baño caliente a 100 °C durante una noche. PRECAUCIÓN: Es probable que se acumule presión debido a la liberación de CO_2. Se añadieron más alícuota de 2,2-difluoro-2-sulfonilacetato de metilo y CuI, se volvió a cerrar herméticamente el recipiente y el calentamiento continuó durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc, se filtró a través de celite y las capas se separaron. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 50 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de diclorometano:hexano para dar 4-fluoro-7-(trifluorometil)indan-1-ona (209 mg, 0,96 mmol, 22 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño.
Etapa B: (1*R*)-4-fluoro-7-(trifluorometil)indan-1-ol: A una solución de 4-fluoro-7-(trifluorometil)indan-1-ona (209 mg, 0,96 mmol) en diclorometano (7 ml) se le añadió ácido fórmico (0,05 ml, 1,2 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno y se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (12,2 mg, 0,02 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió en una columna SNAP de 25 g de Biotage con un gradiente del 5 % al 30 % de EtOAc:hexano para dar (1*R*)-4-fluoro-7-(trifluorometil)indan-1-ol (169 mg, 0,77 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. El análisis del éster de Mosher (RMN ^{1}H ($CDCl_3$)) de las integraciones de la señal de metoxi indicó un exceso enantiomérico del 90 %.
Etapa C: (*R*)-4-(3,5-difluorofenoxi)-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (**Compuesto 58**): Se añadió 3,5-difluorofenol (13 mg, 0,10 mmol) a una mezcla de (1*R*)-4-fluoro-7-(trifluorometil)indan-1-ol (21 mg, 0,10 mmol) y carbonato de cesio (46,6 mg, 0,14 mmol) en DMF (0,5 ml) en un recipiente. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 135 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaOH acuoso 0,3 M. El EtOAc se lavó con NaOH acuoso diluido, agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 5 % al 40 % de EtOAc:hexano para dar un producto impuro. Este se volvió a cromatografiar en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 5 % al 30 % de EtOAc:hexano seguido de recromatografía en una columna RP 12M de Biotage con un gradiente del 20 % al 90 % de acetonitrilo:agua para dar el **compuesto 58** (2,4 mg, 0,007 mmol, 8 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,53-7,49 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 1H), 6,53-6,46 (m, 2H), 5,53 (s a, 1H), 3,11-3,01 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,04 (s a, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H] = 329.

Ejemplo 59



(*R*)-4-(3,5-difluorofenoxi)-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 59)**

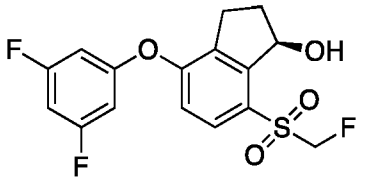
Etapa A: 4-fluoro-7-metilsulfinil-indan-1-ona: Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (37 mg, 0,15 mmol) a una solución enfriada en hielo de 4-fluoro-7-metilsulfanil-indan-1-ona (30 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con una mezcla de $NaHCO_3$ acuoso saturado y tiosulfato sódico 1 M, agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar 4-fluoro-7-metilsulfinil-indan-1-ona (26 mg, 0,12 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 213.
Etapa B: 4-fluoro-7-(fluorometilsulfanil)indan-1-ona: Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (5,5 ml, 41,9 mmol) gota a gota a una solución enfriada con hielo de 4-fluoro-7-metilsulfinil-indan-1-ona (1480 mg, 7 mmol) y tricloroestibano (795 mg, 3,5 mmol) en diclorometano (140 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas la mezcla de reacción se inactivó con la adición gota a gota de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir 4-fluoro-7-(fluorometilsulfanil)indan-1-ona (1550 mg, 7,24 mmol, 100 % de rendimiento).
Etapa C: 4-fluoro-7-(fluorometilsulfonil)indan-1-ona: Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (5,35 g, 21,7 mmol) a una

solución de 4-fluoro-7-(fluorometilsulfanil)indan-1-ona (1550 mg, 7,24 mmol) en diclorometano (145 ml). Después de 4,5 horas, se añadió más ácido 3-cloroperbenzoico (5,35 g, 21,7 mmol). Después de 6,5 horas, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con 2 porciones de una mezcla de $Na_2S_2O_3$ 1 M y $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color castaño. Este se cromatografió en una columna SNAP de 100 g de Biotage con un gradiente del 20 % al 80 % de EtOAc:hexano para dar 4-fluoro-7-(fluorometilsulfonil)indan-1-ona (700 mg, 2,84 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 247.

Etapa D: 4-fluoro-7-(fluorometilsulfonil)indan-1-ol: Se añadió 4-fluoro-7-(fluorometilsulfonil)indan-1-ona (17,9 mg, 0,07 mmol) a una solución de borohidruro sódico (4,13 mg, 0,11 mmol) en metanol (2 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 1,25 horas, la reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado y se concentró. La suspensión acuosa se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir 4-fluoro-7-(fluorometilsulfonil)indan-1-ol (15,3 mg, 0,06 mmol, 85 % de rendimiento).

Etapa E: 4-(3,5-difluorofenoxi)-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 59):** Se añadió 3,5-difluorofenol (12,0 mg, 0,09 mmol) a una mezcla de 4-fluoro-7-(fluorometilsulfonil)indan-1-ol (15,3 mg, 0,06 mmol) e hidrógeno carbonato de cesio (23,9 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante un total de 6 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaOH diluido. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 40 % de EtOAc:hexano para dar un producto impuro. Este se volvió a cromatografiar en una columna RP 12M de Biotage con un gradiente del 20 % al 90 % de ACN:agua para dar el **compuesto 59** (1,7 mg, 0,005 mmol, 8 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 6,61-6,55 (m, 2H), 5,70-5,66 (m, 1H), 5,41-5,14 (m, 2H), 3,29 (d, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H) 2,27-2,19 (m, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 403.

Ejemplo 60

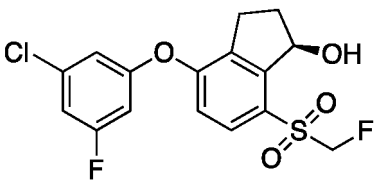


(*R*)-4-(3,5-difluorofenoxi)-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 60)**

Etapa A: (1*R*)-4-fluoro-7-(fluorometilsulfonil)indan-1-ol: A una solución de 4-fluoro-7-(fluorometilsulfonil)indan-1-ona (227 mg, 0,92 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido fórmico (0,04 ml, 1,15 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 1 mmol). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno y se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (11,7 mg, 0,02 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se cromatografió en una columna SNAP de 25 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 80 % de EtOAc:hexano para dar (1*R*)-4-fluoro-7-(fluorometilsulfonil)indan-1-ol (230 mg, 0,93 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro que se solidificó después de un periodo de reposo. *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 293,0. La RMN ^{19}F ($CDCl_3$) mostró un exceso enantiomérico de > 90 % basándose en las resonancias del éster de Mosher de trifluorometilo.

Etapa B: (*R*)-4-(3,5-difluorofenoxi)-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 60):** Se añadió 3,5-difluorofenol (15,7 mg, 0,12 mmol) a una mezcla de (1*R*)-4-fluoro-7-(fluorometilsulfonil)indan-1-ol (20 mg, 0,08 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (20,3 mg, 0,24 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó y se calentó a 80 °C durante una noche, después a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaOH diluido. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió con una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 50 % de EtOAc:hexano para dar el **compuesto 60** (10,5 mg, 0,03 mmol, 36 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 6,61-6,55 (m, 2H), 5,70-5,66 (m, 1H), 5,42-5,13 (m, 2H), 3,30 (d, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H) 2,27-2,19 (m, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 403.

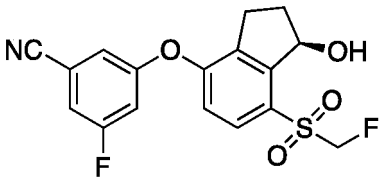
Ejemplo 61



(*R*)-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 61):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 60,** etapa B, sustituyendo 3-cloro-5-fluorofenol por 3,5-difluorofenol. RMN ^{1}H

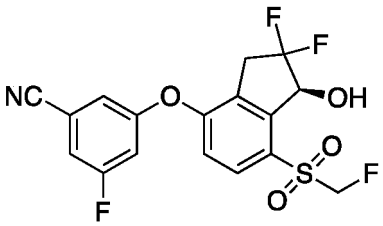
(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (d, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,71-6,67 (m, 1H), 5,71-5,66 (m, 1H), 5,42-5,13 (m, 2H), 3,30 (d, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,51-2,41 (m, 1H) 2,28-2,19 (m, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M- H+46] = 419.

Ejemplo 62



(*R*)-3-fluoro-5-((7-((fluorometil)sulfonil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 62):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 60,** etapa B, sustituyendo 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo por 3,5-difluorofenol. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (d, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,72-5,67 (m, 1H), 5,44-5,12 (m, 2H), 3,29 (d, 1H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 410.

Ejemplo 63



(*S*)-3-((2,2-difluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 63)**

Etapa A: 4'-fluoro-7'-(fluorometilsulfonil)espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano]: Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,1 ml, 0,570 mmol) a una solución de 4-fluoro-7-(fluorometilsulfonil)indan-1-ona (700 mg, 2,8 mmol) y trimetil(2-trimetilsililoxietoxi)silano (1,4 ml, 5,7 mmol) en diclorometano (50 ml) enfriado a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 5,5 horas, la mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (1,58 ml, 11,4 mmol) y se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y NaCl diluido. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar 4'-fluoro-7'-(fluorometilsulfonil)espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] (630 mg, 2,2 mmol, 76 % de rendimiento).

Etapa B: 3-fluoro-5-[7'-(fluorometilsulfonil)espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il]oxi-benzonitrilo: Una solución de hidrogenocarbonato sódico (108,5 mg, 1,29 mmol), 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo (85,0 mg, 0,62 mmol) y 4'-fluoro-7'-(fluorometilsulfonil)espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] (150 mg, 0,52 mmol) en DMF (3 ml) en un recipiente se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaOH diluido. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 25 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar 3-fluoro-5-[7'-(fluorometilsulfonil)espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il]oxi-benzonitrilo (101 mg, 0,25 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro.

Etapa C: 3-fluoro-5-[7-(fluorometilsulfonil)-1-oxo-indan-4-il]oxi-benzonitrilo: Se añadió 3-fluoro-5-[7'-(fluorometilsulfonil)espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il]oxi-benzonitrilo (101 mg, 0,25 mmol) a una solución de 4-metilbencenosulfonato de piridin-1-io (62,3 mg, 0,25 mmol) en acetona (6 ml) y agua (0,75 ml) en un recipiente. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 85 °C. Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir 3-fluoro-5-[7-(fluorometilsulfonil)-1-oxo-indan-4-il]oxi-benzonitrilo (84,5 mg, 0,23 mmol, 94 % de rendimiento). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 364.

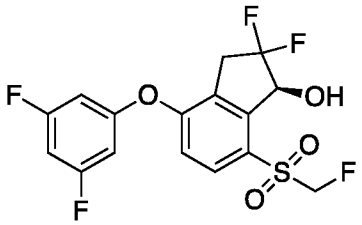
Etapa D: 3-[E,Z)-1-butilimino-7-(fluorometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo: Se añadió ácido trifluoroacético (0,0036 ml, 0,05 mmol) a una solución de 3-fluoro-5-[7-(fluorometilsulfonil)-1-oxo-indan-4-il]oxi-benzonitrilo (84,5 mg, 0,23 mmol) y butan-1-amina (2,3 ml, 23,3 mmol) en benceno (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas con un purgador Dean-Stark unido. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir 3-[(*E*,*Z*)-1-butilimino-7-(fluorometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (99 mg, 0,24 mmol, 100 % de rendimiento).

Etapa E: 3-[2,2-difluoro-7-(fluorometilsulfonil)-1-oxo-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo: Se añadió ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2,2.2]octano (209 mg, 0,59 mmol) a una solución

de 3-[(*E*,*Z*)-1-butilimino-7-(fluorometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (99 mg, 0,240 mmol) y sulfato sódico (33,6 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (6 ml) en un recipiente. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se trató con ~1 ml de HCl 6 M y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar 3-[2,2-difluoro-7-(fluorometilsulfonil)-1-oxo-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (37,2 mg, 0,09 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

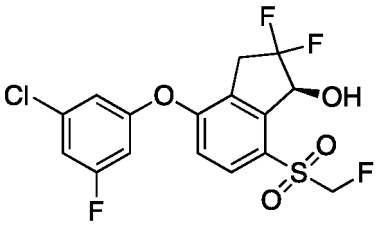
Etapa F: (*S*)-3-((2,2-difluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 63):** Se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (1,19 mg, 0,002 mmol) a una solución rociada con nitrógeno de 3-[2,2-difluoro-7-(fluorometilsulfonil)-1-oxo-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (37,2 mg, 0,09 mmol), ácido fórmico (0,0044 ml, 0,12 mmol) y trietilamina (0,014 ml, 0,10 mmol) en diclorometano (6 ml). Esta se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 40 % de EtOAc:hexano para dar el **compuesto 63** (30,8 mg, 0,08 mmol, 82 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,59-5,13 (m, 3H), 3,58-3,38 (m, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 446. La RMN ^{19}F ($CDCl_3$) mostró un e.e. del 89 % basándose en el análisis del éster de Mosher de la resonancia de trifluorometilo.

Ejemplo 64



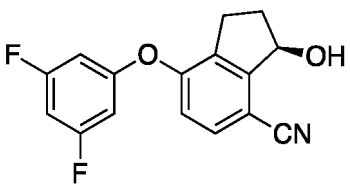
(*S*)-4-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 64):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 63,** etapas B-F, sustituyendo 3,5-difluorofenol por 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,90 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,77-6,71 (m, 1H), 6,67-6,60 (m, 2H), 5,58-5,12 (m, 3H), 3,58-3,38 (m, 3H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 439. Exceso enantiomérico > 93 %.

Ejemplo 65



(*S*)-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 65):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 63,** etapas B-F, sustituyendo 3-cloro-5-difluorofenol por 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,90 (d, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,91-6,90 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 5,58-5,12 (m, 3H), 3,59-3,39 (m, 3H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 455. Exceso enantiomérico determinado por análisis del éster de Mosher: 86 %.

Ejemplo 66



(*R*)-7-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-carbonitrilo **(Compuesto 66)**

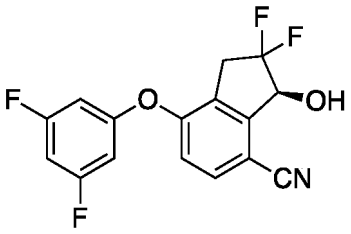
Etapa A: 7-fluoro-3-oxo-indan-4-carbonitrilo: Una mezcla de 7-bromo-4-fluoro-indan-1-ona (500 mg, 2,2 mmol) y cianuro de cobre (254 mg, 2,8 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (11 ml) se calentó a 190 °C durante 45 minutos en un microondas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, se filtró a través de celite y la capa de

EtOAc se lavó con 2 porciones de agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir 7-fluoro-3-oxo-indan-4-carbonitrilo (300 mg, 1,7 mmol, 79 % de rendimiento).

Etapa B: 7-(3,5-difluorofenoxi)-3-oxo-indan-4-carbonitrilo: Se añadió 3,5-difluorofenol (48,0 mg, 0,370 mmol) a una mezcla de hidrogenocarbonato sódico (51,6 mg, 0,61 mmol) y 7-fluoro-3-oxo-indan-4-carbonitrilo (53,8 mg, 0,310 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaCl acuoso diluido. El EtOAc se lavó con NaOH acuoso diluido, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar 7-(3,5-difluorofenoxi)-3-oxo-indan-4-carbonitrilo (32,2 mg, 0,11 mmol, 37 % de rendimiento).

Etapa C: (*R*)-7-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-carbonitrilo **Compuesto 66:** Se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (13,4 mg, 0,020 mmol) a una solución rociada con nitrógeno de 7-(3,5-difluorofenoxi)-3-oxo-indan-4-carbonitrilo (30 mg, 0,11 mmol), trietilamina (0,02 ml, 0,12 mmol) y ácido fórmico (0,005 ml, 0,13 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 20% al 80% de EtOAc:hexano para dar el **compuesto 66** (27,2 mg, 0,09 mmol, 90 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,55-7,52 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 2H), 5,56-5,51 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H] = 286. La RMN ^{19}F ($CDCl_3$) mostró un e.e. del 95 % basándose en el análisis del éster de Mosher de la resonancia de trifluorometilo.

Ejemplo 67



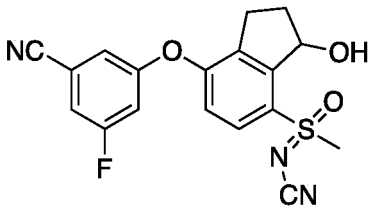
(*S*)-7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-carbonitrilo **(Compuesto 67)**

Etapa A: (*E*,*Z*)-3-butilimino-7-(3,5-difluorofenoxi)indan-4-carbonitrilo: Una solución de 7-(3,5-difluorofenoxi)-3-oxo-indan-4-carbonitrilo (82,7 mg, 0,29 mmol), butan-1-amina (2,87 ml, 29 mmol) y ácido trifluoroacético (0,0044 ml, 0,058 mmol) en benceno (20 ml) se calentó a reflujo durante 9 horas con un purgador Dean-Stark unido. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ diluido. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar (E, Z)-3-butilimino-7-(3,5-difluorofenoxi)indan-4-carbonitrilo (92 mg, 0,27 mmol, 93 % de rendimiento).

Etapa B: 7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-oxo-indan-4-carbonitrilo: Se añadió ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (239 mg, 0,68 mmol) a una solución de (E, Z)-3-butilimino-7-(3,5-difluorofenoxi)indan-4-carbonitrilo (92 mg, 0,27 mmol) y sulfato sódico (38,4 mg, 0,270 mmol) en acetonitrilo (6 ml) en un recipiente. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 6 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se trató con ~1 ml de HCl 6 M y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar 7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-oxo-indan-4-carbonitrilo (29,8 mg, 0,09 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. m/z (ES-API-pos) [M+H+18] = 339.

Etapa C: (*S*)-7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-carbonitrilo **(Compuesto 67):** Se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (1,2 mg, 0,002 mmol) a una solución rociada con nitrógeno de 7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-oxo-indan-4-carbonitrilo (29,8 mg, 0,09 mmol), ácido fórmico (0,004 ml, 0,12 mmol) y trietilamina (0,014 ml, 0,100 mmol) en diclorometano (6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para dar el **compuesto 67** (24,5 mg, 0,08 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido cristalino ceroso de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,62 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,72-6,67 (m, 1H), 6,61-6,54 (m, 2H), 5,36-5,30 (m, 1H), 3,54-3,30 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 368. La RMN ^{19}F ($CDCl_3$) mostró un e.e. del 50 % basándose en el análisis del éster de Mosher de la resonancia de trifluorometilo.

Ejemplo 68



(*N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida **(Compuesto 68)**

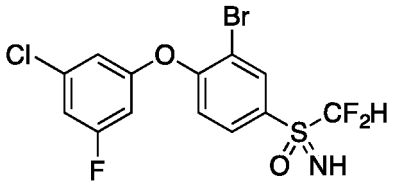
Etapa A: *N*-((7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)-λ^4-sulfanilideno)cianamida: Se añadió (diacetoxiyodo)benceno (902 mg, 2,8 mmol) a una solución enfriada en hielo de 4-fluoro-7-metilsulfanil-indan-1-ona (500 mg, 2,55 mmol) y cianamida (128 mg, 3,1 mmol) en acetonitrilo (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de baño de hielo durante 40 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado (600 mg, 2,5 mmol, 100 % de rendimiento). *m/z* (LCMS ESI- pos) [M+H] = 237.

Etapa B: *N*-((7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida: Se añadió peryodato de sodio (271 mg, 1,27 mmol) a una mezcla de (*E,Z*)-*N*-((7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)-λ^4-sulfanilideno)cianamida (100 mg, 0,42 mmol) y cloruro de rutenio (III) (2,63 mg, 0,013 mmol) en tetracloruro de carbono (4 ml), acetonitrilo (4 ml) y agua (8 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. El diclorometano se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado (100 mg; 0,4 mmol; rendimiento del 94 %). *m/z* (LCMS ESI- pos) [M+H] = 253.

Etapa C: *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida: Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (60 mg, 0,71 mmol) a un recipiente que contenía una solución de 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo (65 mg, 0,48 mmol) y *N*-((7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (60 mg, 0,48 mmol) en DMF (1,5 ml). El recipiente cerrado herméticamente se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaCl diluido. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 30% al 100% de EtOAc:hexano para dar el producto deseado (3,0 mg; 0,008 mmol; rendimiento del 3 %). *m/z* (LCMS ESI- pos) [M+H] = 370.

Etapa D: *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida **(Compuesto 68):** Se añadió borohidruro sódico (0,4 mg, 0,007 mmol) a una solución enfriada en hielo de N-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (2,6 mg, 0,007 mmol) en metanol (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 20% al 80% de EtOAc:hexano para dar el **compuesto 68** (1,2 mg, 0,003 mmol, 46 % de rendimiento). *m/z* (LCMS ESI-pos) [M+H] = 372; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,87 (d, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 2H), 5,86-5,80 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,19-3,06 (m, 2H), 2,95-2,78 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,27-2,14 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 69



2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((difluorometil)sulfonimidoil)benceno **(Compuesto 69)**

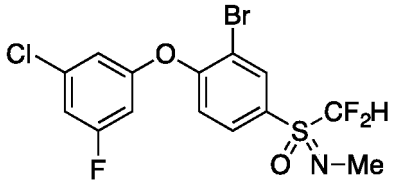
Etapa A: 2-bromo-4-((difluorometil)sulfinil)-1-fluorobenceno: A una solución de (3-bromo-4-fluorofenil)(difluorometil)sulfano (530 mg, 2,06 mmol) en MeOH (10 ml) enfriada a 0 °C se le añadió OXONE® (633,7 mg, 1,03 mmol) en forma de una solución en 8 ml de agua. La solución de OXONE® se añadió en 2 porciones cada 15 minutos. La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió un mililitro de una solución 1 M de tiosulfato de sodio para inactivar cualquier resto de oxidante, después se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. El residuo sobrante se solubilizó con 90 ml de agua y se extrajo con EtOAc 3 x 40 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 20 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAC/hexano al 0-30 % como eluyente para dar el producto deseado (100 mg, 18 % de rendimiento).

Etapa B: 2-bromo-4-(S-(difluorometil)sulfonimidoil)-1-fluorobenceno: Una suspensión de 2-bromo-4-

((difluorometil)sulfinil)-1-fluorobenceno (100 mg, 0,37 mmol), 2,2,2-trifluoroacetamida (83 mg, 0,73 mmol), bis(rodio(ácido α,α,α',α'-tetrametil-1,3-bencenodipropiónico)) (11 mg, 4 mol%), y óxido de magnesio (74 mg, 1,83 mmol) en 1,7 ml de diclorometano se trató con diacetoxi yodobenceno (236 mg, 0,73 mmol) y se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se concentró a sequedad y después volvió a disolverse en 4 ml de MeOH. La mezcla de reacción resultante se trató con K_2CO_3 (5 mg) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice 50-100% de CH_2Cl_2/hexano como eluyente para dar 2-bromo-4-(S-(difluorometil)sulfonimidoil)-1-fluorobenceno (73 mg, 0,25 mmol, 69 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 288, 290 (M+H).

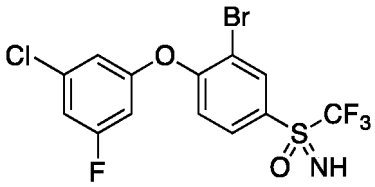
Etapa C: 2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((difluorometil)sulfonimidoil)benceno **(Compuesto 69):** Se disolvieron 2-bromo-4-(S-(difluorometil)sulfonimidoil)-1-fluorobenceno (35 mg, 0,12 mmol) y 3-cloro-5-fluorofenol (23 mg, 0,16 mmol) en 0,5 ml de DMF y se trataron con carbonato de cesio (48 mg, 0,146 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en 60 ml de agua y se extrajo con Et_2O 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 20 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se purificó sobre sílice usando EtOAc/hexano al 0-30 % como eluyente para dar el **compuesto 69** (29 mg, 0,70 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. LCMS ESI (+) m/z 414, 416, 418 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,70 (m, 1 H), 6,16 (t, 1H), 3,35 (s a, 1H).

Ejemplo de referencia 70



N-metil-2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(S-(difluorometil)sulfonimidoil)benceno **(Compuesto 70):** Un matraz que contenía 2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((difluorometil)sulfonimidoil)benceno (20 mg, 0,20 mmol) disuelto en DMF (0,5 ml) se trató secuencialmente con carbonato potásico (8,0 mg, 0,24 mmol) y yodometano (4 µl, 0,236 mmol). La suspensión resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El residuo en bruto se aplicó directamente a una columna de fase inversa para purificación usando 10-100% de CH_3CN/agua para dar el **compuesto 70** (1,0 mg, 5 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. LCMS ESI (+) m/z 428, 430, 432 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,26 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,22 (t, 1H), 2,98 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 71



2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((trifluorometil)sulfonimidoil)benceno **(Compuesto 71)**

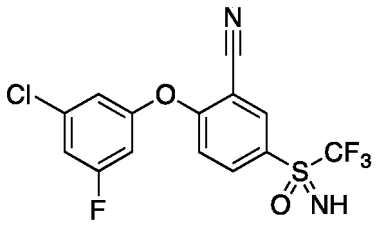
Etapa A: 1-fluoro-2-bromo-4-((trifluorometil)sulfinil)benceno: A una solución de (3-bromo-4-fluorofenil)(trifluorometil)sulfano (530 mg, 1,93 mmol) en MeOH (10 ml) a 25 °C se le añadió OXONE® (592 mg, 0,96 mmol) en forma de una solución en 8 ml de agua. La solución de OXONE® se añadió en 2 porciones cada 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se dejó en agitación durante una noche. Se añadió un mililitro de solución 1 M de tiosulfato sódico para inactivar cualquier resto de oxidante. Los disolventes volátiles se eliminaron mediante concentración a presión reducida. El residuo se solubilizó con 60 ml de agua y se extrajo con EtOAc 3 x 30 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 20 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice usando EtOAC/hexano al 0-20 % como eluyente (90 mg, 16 %).

Etapa B: (3-bromo-4-fluorofenil)(imino)(trifluorometil)-λ^6-sulfanona: Una muestra de 1-fluoro-2-bromo-4-((trifluorometil)sulfinil)benceno (88 mg, 0,30 mmol) se disolvió en 0,6 ml de ácido sulfúrico fumante (SO_3 al 20 %), se enfrió a 0 °C y se trató con azida sódica (21 mg, 0,32 mmol). La muestra se calentó a 70 °C durante 1,5 horas (**PRECAUCIÓN:** posible explosión, usar aparatos de precaución y protección adecuados). Debido a la conversión incompleta según se determinó mediante LCMS, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se trató con una porción más de azida sódica (21 mg, 0,32 mmol) y se recalentó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo y se extrajo con Et_2O 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 20 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado, se aclararon con 20 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se

filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se purificó sobre sílice usando EtOAc/hexano al 0-40 % como eluyente. Se aisló (3-bromo-4-fluorofenil)(imino)(trifluorometil)-λ⁶-sulfanona en forma de un aceite de color beis (54,6 mg, 0,18 mmol, 59 % de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 304, 306 (M-H).

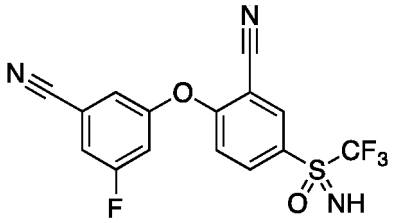
Etapa C: 2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((trifluorometil)sulfonimidoil)benceno: Preparado de forma análoga a la descrita en la etapa C de la preparación para el **compuesto 69.** Purificado por cromatografía sobre sílice usando EtOAc/hexano al 0-15 % como eluyente para dar el **compuesto 71** en forma de un aceite transparente (45 mg, 0,10 mmol, 58 % de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 430, 432, 434 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,42 (d, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,73 (m, 1 H), 3,65 (s a, 1H).

Ejemplo de referencia 72



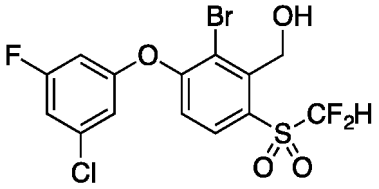
2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-5-((trifluorometil)sulfonimidoil)benzonitrilo **(Compuesto 72):** Se disolvieron 2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((trifluorometil)sulfonimidoil)benceno (23 mg, 0,05 mmol), cloruro de paladio (II) (dppf) aducto de cloruro de metileno (16 mg, 0,02 mmol) y dicianocinc (5 mg, 0,05 mmol) en 0,4 ml de DMF. La mezcla resultante se calentó a 170 °C mediante irradiación con microondas durante 30 minutos. La suspensión resultante se purificó directamente mediante inyección en una columna de fase inversa en forma de solución en DMF usando 30-90 % de ACN/agua como eluyente para dar el **compuesto 72** en forma de un aceite de color beis (6,1 mg, 31 %). LCMS ESI (-) m/z 377, 379 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,47 (d, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,84 (m, 1 H), 3,74 (s a, 1H).

Ejemplo de referencia 73



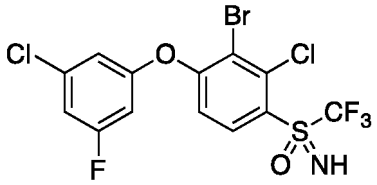
2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-5-((trifluorometil)sulfonimidoil)benzonitrilo **(Compuesto 73):** Se disolvieron 2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((trifluorometil)sulfonimidoil)benceno (22,7 mg, 0,05 mmol), cloruro de paladio (II) (dppf) aducto de cloruro de metileno (16,3 mg, 0,020 mmol) y dicianocinc (5 mg, 0,05 mmol) en 0,4 ml de DMF. La mezcla resultante se calentó a 170 °C mediante irradiación con microondas durante 30 minutos. La suspensión resultante se purificó directamente mediante inyección en una columna de fase inversa en forma de solución en DMF usando 30-90 % de ACN/agua como eluyente para dar el **compuesto 73** en forma de un aceite de color beis (5,2 mg, 27 %). LCMS ESI (-) m/z 368 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,50 (d, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,09 (d, 1 H), 3,78 (s a, 1H).

Ejemplo de referencia 74



(2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)fenil)metanol **(Compuesto 74):** Preparado por un conjunto de procedimientos análogo al delineado en la preparación del **compuesto 102.** La mezcla de reacción se purificó directamente en la fase inversa mediante inyección de la solución de reacción de DMF. Se usó 40 %-80 % de CH_3CN/agua como eluyente para dar el **compuesto 74** (22,3 mg, 0,05 mmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (+) m/z 462, 464, 466 ($M+NH_4$); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06 (d, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,48 (t, 1H), 5,25 (d, 2 H), 2,69 (t, 1H).

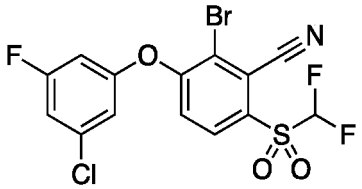
Ejemplo de referencia 75



(3-bromo-2-cloro-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)fenil)(imino)(trifluorometil)-λ^6-sulfanona **(Compuesto 75)**

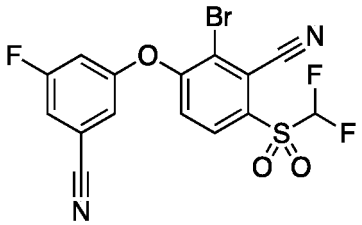
Etapa A: 2-bromo-1,3-dicloro-4-((trifluorometil)sulfinil)benceno: Se trató una solución de 2-bromo-1,3-dicloro-4-(trifluorometilsulfanil)benceno (135 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (4,1 ml) a 25 °C con ácido 3-cloroperbenzoico (92,8 mg, 0,41 mmol) y se agitó a 25 °C durante una noche. Después de agitar durante una noche, se añadió más ácido 3-cloroperbenzoico (30,9 mg, 0,33 equivalente) y la reacción se dejó en agitación durante 2 días más. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de NaOH 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2 3 x 10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto se utilizó sin más purificación.
Etapa B: (3-bromo-2,4-diclorofenil)(imino)(trifluorometil)-λ^6-sulfanona: Véase la etapa B de la preparación para el **compuesto 71.** El residuo en bruto se purificó sobre sílice usando EtOAc/hexano al 0 -> 25 % como eluyente para dar el producto deseado (24,8 mg, 0,07 mmol, 17 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z: 356, 358, 360.
Etapa C: (3-bromo-2-cloro-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)fenil)(imino)(trifluorometil)-λ^6-sulfanona: Una solución de 3-cloro-5-fluoro-fenol (10,2 mg, 0,070 mmol) y (3-bromo-2,4-diclorofenil)(imino)(trifluorometil)-λ^6-sulfanona (24,8 mg, 0,07 mmol) en DMF (0,7 ml) a temperatura ambiente se trató con carbonato potásico (325 mesh, 9,6 mg, 0,07 mmol) y se agitó a 85 °C hasta que se completó según LCMS (~1 hora). La mezcla de reacción se purificó directamente en la fase inversa mediante inyección de la solución de reacción de DMF. Se usó 30 %-100 % de CH_3CN/agua como eluyente. Se volvió a realizar purificación mediante cromatografía sobre sílice usando 40 %-100 % de CH_2Cl_2/hexano para dar el **compuesto 75** en forma de un sólido vidrioso (1,6 mg, 5 % de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 464, 466, 468 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,33 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 3,88 (s a, 1H).

Ejemplo de referencia 76



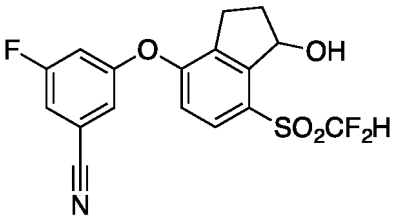
2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 76):** Preparado por un conjunto de procedimientos análogo al delineado en la preparación del **compuesto 98.** LCMS ESI (+) m/z 441, 443, 445 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,33 (t, 1H).

Ejemplo de referencia 77



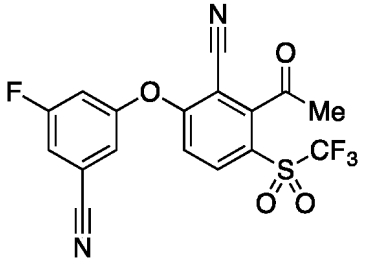
2-bromo-3-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 77):** Preparado por un conjunto de procedimientos análogo al delineado en la preparación del **compuesto 98.** LCMS ESI (+) m/z 432, 434 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,36 (t, 1H).

Ejemplo 78



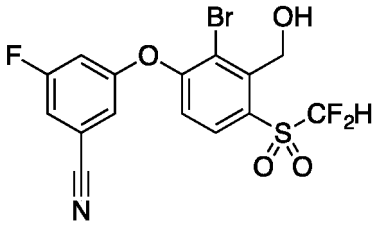
3-((7-((difluorometil)sulfonil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 78):** Preparado de forma similar de acuerdo con la etapa G en la síntesis del **compuesto 1** usando 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo como el componente fenol. LCMS ESI (+) m/z 401 ($M+NH_4$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86 (d, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,37 (t, 1H), 5,69-5,65 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 79



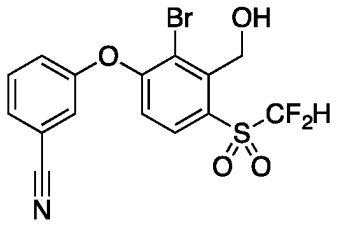
2-acetil-6-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 79):** Una solución de 2-cloro-6-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-(trifluorometilsulfonil)benzonitrilo (10 mg, 0,025 mmol) y bis(di-*terc*butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (1,8 mg, 0,003 mmol) en DMF (0,25 ml) se trató con tributil(1-etoxivinil)estannano (16,7 µl, 0,05 mmol) y se calentó a 160 °C durante 15 minutos por irradiación con microondas. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de agua y se extrajo con Et_2O 3 x 15 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se disolvió en 2 ml de dioxano y se trató con HCl al 10 % (1 ml). Se añadió HCl concentrado (1,5 ml) para llevar la reacción a su finalización. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de $NaHCO_3$ saturado. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de salmuera y se extrajo con EtOAc 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc/hexano al 10 %-30 % como eluyente para dar el **compuesto 79** en forma de un aceite de color beis (1,1 mg, 11 %). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,16 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 2,79 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 80



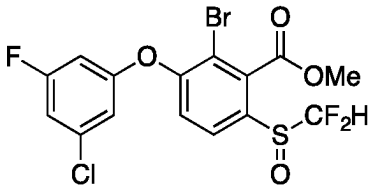
3-(2-bromo-4-((difluorometil)sulfonil)-3-(hidroximetil)fenoxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 80):** Preparado por un conjunto de procedimientos análogo al delineado en la preparación del **compuesto 102.** Se usó 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo como el componente fenol en lugar de 3-cloro-5-fluoro-fenol. LCMS ESI (+) m/z 453, 455 ($M+NH_4$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,11 (d, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,50 (t, 1H), 5,25 (d, 2H), 2,69 (t, 1H).

Ejemplo de referencia 81



3-(2-bromo-4-((difluorometil)sulfonil)-3-(hidroximetil)fenoxi)benzonitrilo **(Compuesto 81):** Preparado por un conjunto de procedimientos análogo al delineado en la preparación del **compuesto 102.** Se usó 3-hidroxi-benzonitrilo como el componente fenol en lugar de 3-cloro-5-fluoro-fenol. LCMS ESI (+) m/z 435, 437 ($M+NH_4$); RM ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (d, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,48 (t, 1H), 5,26 (d, 2H), 2,70 (t, 1H).

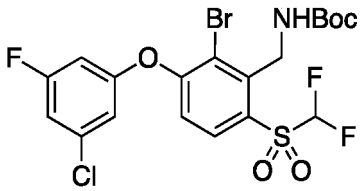
Ejemplo de referencia 82



2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfinil)benzoato de metilo **(Compuesto 82)**

Etapa A: 2-bromo-6-((difluorometil)sulfinil)-3-fluorobenzoato de metilo. Preparado por un conjunto de procedimientos análogo al delineado en la preparación del **compuesto 96.** Se realizó purificación sobre sílice usando EtOAc/hexano al 5 %-25 % como eluyente (88 mg, 53 % de rendimiento).
Etapa B: 2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfinil)benzoato de metilo. Véase la etapa C de la preparación del **compuesto 69.** Purificado por cromatografía sobre sílice usando EtOAc/hexano al 5 %-25 % como eluyente para dar el **compuesto 82** en forma de un aceite incoloro (13,2 mg, 11 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 457, 459, 461 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,04 (t, 3H).

Ejemplo de referencia 83

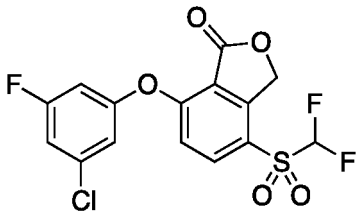


(2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)bencil)carbamato de *terc*-butilo **(Compuesto 83)**

Etapa A: Preparación de (2-bromo-6-((difluorometil)tio)-3-fluorobencil)carbamato de *terc*-butilo. Se preparó 2-bromo-6-((difluorometil)tio)-3-fluorobenzonitrilo mediante un conjunto de procedimientos análogo al delineado en la preparación del **compuesto 98.** Una solución de 2-bromo-6-(difluorometilsulfanil)-3-fluoro-benzonitrilo (45 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con dimetilsulfonioboranuide (46,6 µl, 0,48 mmol) y se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 1 ml de MeOH y 0,8 ml de HCl 4 M en dioxano. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y 30 minutos a 50 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 2 ml de $NaHCO_3$ saturado y después se concentró a presión reducida. El residuo se solubilizó con 10 ml de CH_2Cl_2/agua 1:1. La mezcla bifásica se trató con carbonato de *terc*-butoxicarbonilo *terc*-butilo (34,8 mg, 0,16 mmol) y se dejó en agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con alcohol isopropílico al 30 % en $CHCl_3$ 3 x 15 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 20 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc/hexano al 5 %-30 % como eluyente para dar el producto deseado (56 mg, 91 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 286, 288 [MH^+-CO_2-C_4H_8].
Etapa B: Preparación de *terc*-butil-(2-bromo-6-((difluorometil)sulfonil)-3-fluorobencil)carbamato. Se siguió un procedimiento similar al de la etapa E del ejemplo 1. LCMS ESI (+) m/z 362, 364 [MH^+-C_4H_8].
Etapa C: Preparación de *terc*-butil-(2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)bencil)carbamato: Se siguió un procedimiento similar al de la etapa F del ejemplo 1. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc/hexano al 5 %-30 % para dar el **compuesto 83** en forma de una película transparente

(51 mg, 51 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 488, 490, 492 [MH^+-C_4H_8]; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,62 (t a, 1H), 5,22 (s a, 1H), 4,95 (d, 2H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 84



7-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((difluorometil)sulfonil)isobenzofuran-1(3H)-ona **(Compuesto 84)**

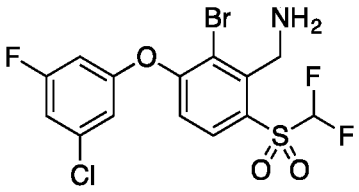
Etapa A: Preparación de [2-bromo-6-(difluorometilsulfanil)-3-fluoro-fenil]metanol. Se siguió un procedimiento similar al de la etapa D del ejemplo 1. LCMS ESI (+) m/z 269, 271 (M+H-16).

Etapa B: Preparación de 4-(difluorometilsulfanil)-7-fluoro-3*H*-isobenzofuran-1-ona. Se trató una solución de [2-bromo-6-(difluorometilsulfanil)-3-fluoro-fenil]metanol (51 mg, 0,18 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (0,8 ml) con cianuro de cobre (I) (19,1 mg, 0,21 mmol) y se agitó a 160 °C por irradiación con microondas durante 35 minutos. La mezcla de reacción se purificó directamente en fase inversa mediante inyección de la solución de reacción. Se usó 10 %-70 % de CH_3CN/agua como eluyente para dar 4-(difluorometilsulfanil)-7-fluoro-3*H*-isobenzofuran-1-ona (18 mg, 0,08 mmol, 43 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 235 (M+H).

Etapa C: Preparación de 4-((difluorometil)sulfonil)-7-fluoroisobenzofuran-1(3H)-ona. Se trató una solución de ácido 3-cloroperbenzoico (60,3 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C con 4-(difluorometilsulfanil)-7-fluoro-3*H*-isobenzofuran-1-ona (18 mg, 0,08 mmol) y se dejó en agitación 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de NaOH 1 M y se extrajo con CH_2Cl_2 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 20 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc/hexano al 10 % -40 % proporcionando 4-((difluorometil)sulfonil)-7-fluoroisobenzofuran-1(3H)-ona (19 mg, 0,07 mmol, 92 % de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 265 (M-H).

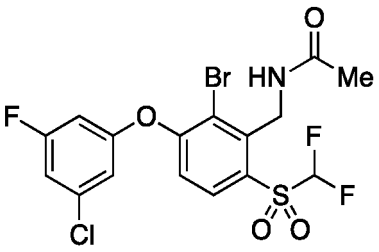
Etapa D: Preparación de 7-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((difluorometil)sulfonil)isobenzofuran-1(3H)-ona: Se siguió un procedimiento similar al de la etapa F del ejemplo 1. Se usó bicarbonato de sodio en lugar de bicarbonato de potasio. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc/hexano al 5 %-30 % para dar el **compuesto 84** en forma de un sólido de color blanco (21,7 mg, 78 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 393, 395 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,07 (d, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,26 (t, 1H), 5,61 (d, 2H).

Ejemplo de referencia 85



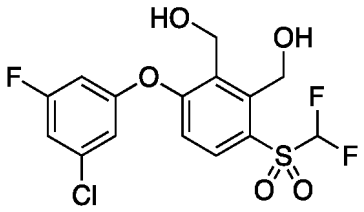
(2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)fenil)metanamina **(Compuesto 85):** Se trató una solución de (2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)bencil)carbamato de *terc*-butilo (49 mg, 0,09 mmol) en diclorometano (1 ml) a 25 °C con 0,5 ml de TFA. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron por concentración a presión reducida. El residuo se solubilizó con 15 ml de alcohol isopropílico al 30 %/$CHCl_3$ y se vertió en 10 ml de $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se separó y la acuosa se volvió a extraer con alcohol isopropílico al 30%/$CHCl_3$ 3x10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 20 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el **compuesto 85** en forma de una película transparente (35 mg, 87 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 444, 446, 448 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,66 (t, 1H), 4,45 (s a, 2H).

Ejemplo de referencia 86



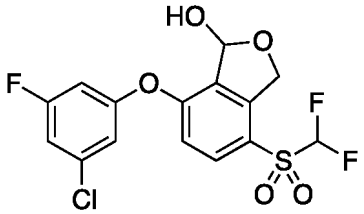
N-(2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)bencil)acetamida **(Compuesto 86):** Una solución de (2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)fenil)metanamina (15,4 mg, 0,03 mmol) y trietilamina (9,6 µl, 0,07 mmol) en diclorometano (1 ml) a 25 °C se trató con anhídrido acético (4,0 µl, 0,04 mmol) y se agitó a 25 °C hasta que se completó según LCMS (~1 hora). La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con alcohol isopropílico al 30 %/$CHCl_3$ 3x10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el **compuesto 86** en forma de un sólido de color blanco (16,7 mg, 99 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 486, 488, 490 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,11 (s a, 1H), 5,05 (d, 2H), 2,00 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 87



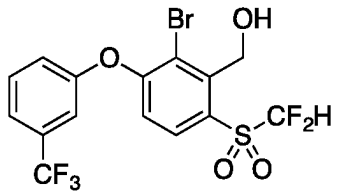
(3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((difluorometil)sulfonil)-1,2-fenileno)dimetanol **(Compuesto 87):** Se trató una solución de 7-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((difluorometil)sulfonil)isobenzofuran-1(3H)-ona (20 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0 °C con hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 0,1 ml, 0,10 mmol) y se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se realizó el tratamiento añadiendo solución al 20 % de tartrato de potasio y sodio (1 ml), agitando durante 20 min y concentrando después la mezcla de reacción para eliminar el THF. La mezcla de reacción restante se vertió en 20 ml de agua y se extrajo con alcohol isopropílico/$CHCl_3$ 3x10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc/hexano al 10 %-50 % para dar el **compuesto 87** en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 49 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 379, 381 (M+H- 16); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,07 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 6,46 (t, 1H), 5,18 (d, 2H), 5,01 (d, 2H), 3,01 (t, 1H), 2,76 (t, 1H).

Ejemplo de referencia 88



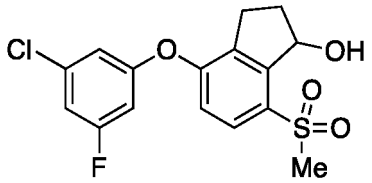
7-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((difluorometil)sulfonil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol **(Compuesto 88):** Se trató una solución de 7-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((difluorometil)sulfonil)isobenzofuran-1(3H)-ona (20 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0 °C con hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 0,1 ml, 0,10 mmol) y se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se realizó el tratamiento añadiendo solución al 20 % de tartrato de sodio y potasio (1 ml), agitando durante 20 minutos y concentrando después la mezcla de reacción para eliminar el THF. La mezcla de reacción restante se vertió en 20 ml de agua y se extrajo con *iso*-propanol/$CHCl_3$ 3x10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc/hexano al 10 %-50 % para dar el **compuesto 88** en forma de un sólido transparente (0,8 mg, 4 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 377, 379 (M+H- 16); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,89 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,20 (t, 1H), 5,57 (m, 1H), 5,39 (d, 1H), 3,33 (d, 1H).

Ejemplo de referencia 89



(2-bromo-6-((difluorometil)sulfonil)-3-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)metanol **(Compuesto 89):** Preparado por un conjunto de procedimientos análogo al delineado en la preparación del **compuesto 102.** LCMS ESI (+) m/z 478, 480 ($M+NH_4$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,47 (t, 1H), 5,26 (d, 2H), 2,73 (t, 1H).

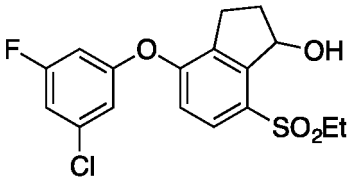
Ejemplo 90



4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 90)**

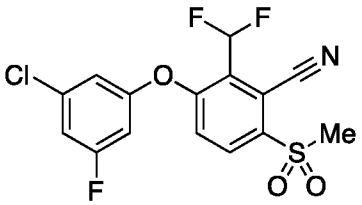
Etapa A: 4-fluoro-7-(metiltio)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol: Se trató una solución de 4-fluoro-7-metilsulfanil-indan-1-ona (88 mg, 0,45 mmol) en metanol (2,2 ml) a 25 °C con borohidruro sódico (25 mg, 0,67 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 1 ml de agua. Los volátiles se eliminaron por concentración a presión reducida. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de agua y se extrajo con EtOAc 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto resultante se usó de forma inmediata sin más purificación. LCMS ESI (+) m/z 181 (M+H-16).
Etapa B: 4-fluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol: Se disolvió 4-fluoro-7-(metiltio)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (0,45 mmol) en diclorometano (2,2 ml) y se trató con ácido 3-cloroperbenzoico (301,5 mg, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 25 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de NaOH 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad (35 mg, 34 % de rendimiento). El producto resultante se usó de forma inmediata sin más purificación. LCMS ESI (+) m/z 213 (M+H-16).
Etapa C: 4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol: Una suspensión de 4-fluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (12 mg, 0,05 mmol), 3-cloro-5-fluoro-fenol (7,6 mg, 0,05 mmol) y bicarbonato de cesio (11,1 mg, 0,06 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (0,5 ml) se calentó a 145 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de agua y se extrajo con Et_2O 3x10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc/hexano al 20 %-60 % para dar el **compuesto 90** en forma de una película fina (4,9 mg, 26 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 339, 341 (M+H-16); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,53-2,43 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H).

Ejemplo 91



4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-(etilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 91):** Se siguió un conjunto de procedimientos análogo para la preparación del **compuesto 90**. En la etapa A, se sustituyó el yodometano con yodoetano. En la etapa F, la mezcla de reacción se purificó directamente en fase inversa mediante inyección de la solución de reacción. Se usó 20 %-80 % de CH_3CN/agua como eluyente. LCMS ESI (+) m/z 353, 355 (M-OH); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,74 (d, 1H), 6,95-6,92 (m, 2H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,65-5,60 (m, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,35-3,19 (m, 2H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,34 (t, 3H).

Ejemplo de referencia 92



3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2-(difluorometil)-6-(metilsulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 92)**

Etapa A: 2-bromo-3-(difluorometil)-1,4-difluoro-benceno: Se trató una solución de 2-bromo-3,6-difluoro-benzaldehído (5 g, 22,6 mmol) en diclorometano (113 ml) a 0 °C con trifluoruro de dietilaminoazufre (7,17 ml, 54,3 mmol). Se retiró el baño de hielo de la mezcla de reacción resultante y esta se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición cuidadosa de 60 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado (se produjo evolución de CO_2). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se añadió otra porción de 30 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado y la reacción se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 3 x 40 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 20 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar 2-bromo-3-(difluorometil)-1,4-difluoro-benceno. El producto se utilizó sin más purificación.

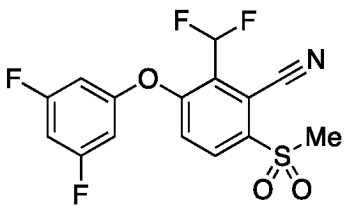
Etapa B: 2-(difluorometil)-3,6-difluorobenzonitrilo: Se trató una solución de 2-bromo-3-(difluorometil)-1,4-difluoro-benceno (5,12 g, 21,1 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (42 ml) con cianuro de cobre (I) (2,45 g, 27,4 mmol) y se agitó a 180 °C durante 1 hora y 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 200 ml de éter. La suspensión resultante se filtró a través de celite. El filtrado se vertió en 500 ml de agua, se separó y se extrajo con Et_2O 3 x 70 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 50 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando CH_2Cl_2/hexano al 20 %-70 %. El producto es un sólido de color blanco que puede sublimar tras exposición prologada a alto vacío (3,0 g, 15,9 mmol, 76 % de rendimiento).

Etapa C: 2-(difluorometil)-3-fluoro-6-metilsulfanil-benzonitrilo: A una solución de 2-(difluorometil)-3,6-difluorobenzonitrilo (5,27 g, 27,9 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) se le añadió metilsulfanilsodio (2,05 g, 29,3 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 8 horas y después se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua (50 ml) y MTBE (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-(difluorometil)-3-fluoro-6-metilsulfanil-benzonitrilo (6 g, 27,6 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. Como alternativa, se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando EtOAc/hexano al 10 %-35 %. LCMS ESI (+) m/z 218 (M+H).

Etapa D: 2-(difluorometil)-3-fluoro-6-metilsulfonil-benzonitrilo: Una suspensión de 2-(difluorometil)-3-fluoro-6-metilsulfanil-benzonitrilo (6,3 g, 29 mmol), Oxone® (53,56 g, 87,01 mmol) en acetonitrilo (70 ml) y agua (35 ml) se agitó a 56 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se eliminó por filtración y se lavó con MTBE (200 ml). Se eliminó el disolvente volátil del filtrado a presión reducida. La solución resultante se extrajo con MTBE (400 ml), se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en hexano/MTBE 2:1 (150 ml) y se agitó durante 10 minutos. El sólido de color blanco resultante se recogió por filtración y se secó para dar 2-(difluorometil)-3-fluoro-6-metilsulfonil-benzonitrilo (4,46 g, 17,9 mmol, 62 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 250 (M+H).

Etapa E: 3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2-(difluorometil)-6-(metilsulfonil)benzonitrilo: Una solución de 2-(difluorometil)-3-fluoro-6-metilsulfonil-benzonitrilo (150 mg, 0,6 mmol), 3-cloro-5-fluoro-fenol (88,2 mg, 0,6 mmol) y bicarbonato de cesio (116,7 mg, 0,6 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a 50 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua que contenía 1 ml de NaOH 1 M y se extrajo con Et_2O 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 20 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc/hexano al 10 %-40 % como eluyente para dar el **compuesto 92** en forma de un sólido de color blanco (121 mg, 53 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 393, 395 ($M+NH_4$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29-8,25 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 3,35 (s, 3H).

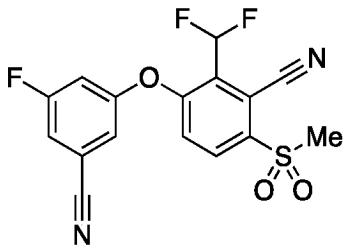
Ejemplo de referencia 93



2-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenoxi)-6-(metilsulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 93):** El producto se preparó de forma

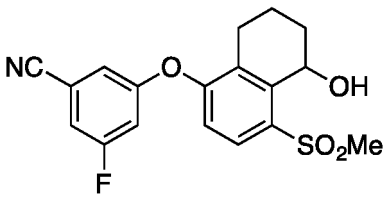
similar de acuerdo con la etapa E en la síntesis del **compuesto 92** usando 3,5-difluorofenol como el componente fenol. LCMS ESI (+) m/z 377 ($M+NH_4$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29-8,25 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,80 (tt, 1H), 6,69-6,63 (m, 2H), 3,35 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 94



3-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-(difluorometil)-6-(metilsulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 94):** El producto se preparó de forma similar de acuerdo con la etapa E en la síntesis del **compuesto 92** usando 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo como el componente fenol. LCMS ESI (+) m/z 384 ($M+NH_4$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34-8,30 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 3,36 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 95



3-fluoro-5-((5-hidroxi-4-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 95)**

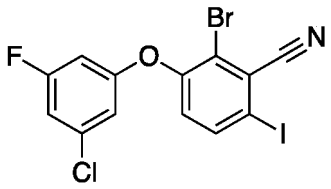
Etapa A: 8-bromo-5-hidroxi-tetralin-1-ona: La cristalería se secó a la llama antes de la reacción. Se trató una solución de 8-bromo-5-metoxi-tetralin-1-ona (510,2 mg, 2 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) con tricloruro de aluminio (1173,4 mg, 8,8 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 85 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en 34 ml de HCl 10 % y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 22 ml de CH_2Cl_2 y se agitó vigorosamente. La mezcla se filtró a través de celite para eliminar los materiales insolubles de color negro para dar 8-bromo-5-hidroxi-tetralin-1-ona (198 mg de producto en bruto), que se usó sin más purificación. LCMS ESI (+) m/z 241.243 (M+H).

Etapa B: 3-(8-bromo-1-oxo-tetralin-5-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo: Una suspensión de 3,5-difluorobenzonitrilo (211,2 mg, 1,52 mmol), 8-bromo-5-hidroxi-tetralin-1-ona (183 mg, 0,76 mmol) y bicarbonato de cesio (161,9 mg, 0,83 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (3,0 ml) se agitó a 150 °C por irradiación con microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 40 ml de agua y se extrajo con Et_2O 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar 3-(8-bromo-1-oxo-tetralin-5-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo (71,5 mg producto en bruto). El producto se aisló en forma de una mezcla de derivados de bromo y des-bromo y se usó sin más purificación. LCMS ESI (+) m/z 360, 362 (M+H).

Etapa C: 3-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)benzonitrilo: Una solución de 3-(8-bromo-1-oxo-tetralin-5-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo (51,5 mg, 0,14 mmol), sal sódica del ácido metanosulfínico (16,1 mg, 0,16 mmol) y yoduro de cobre (I) (136,2 mg, 0,7 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml) se calentó a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción, mientras se agitaba vigorosamente, se diluyó con 4 ml de Et_2O y después se diluyó con 2 ml de agua. La suspensión resultante se filtró a través de celite y la torta de filtro se aclaró extensamente con Et_2O. El filtrado se vertió en 20 ml de agua y se extrajo con Et_2O 3 x 10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc/hexano al 10 %-50 % para dar 3-fluoro-5-((4-(metilsulfonil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)benzonitrilo (31,8 mg, 0,15 mmol, 62 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 360 (M+H).

Etapa D: 3-fluoro-5-((5-hidroxi-4-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)benzonitrilo: Se siguió un procedimiento similar al de la etapa C del ejemplo 90. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc/hexano al 20 %- 60 % para dar el **compuesto 95** en forma de una película fina (10 mg, 84 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 379 ($M+NH_4$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,98 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,44-5,39 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,91-1,73 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 96



2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-yodobenzonitrilo **(Compuesto 96)**

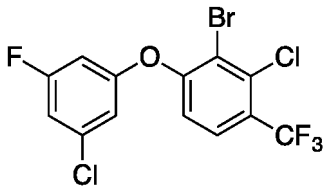
Etapa A: Preparación de ácido 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzoico: Se combinó ácido 2-bromo-3-fluoro-benzoico (7,5 g, 34,3 mmol) con acetato de paladio (II) (384 mg, 1,7 mmol), yodo (8,7 g, 34,3 mmol), diacetoxi yodobenceno (11,0 g, 34,3 mmol) y DMF (165 ml). La suspensión resultante se calentó a 120 °C durante 28 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. La reacción se concentró para eliminar la mayor parte del DMF, después se vertió el residuo en HCl 0,1 M (dando como resultado pH <3) y se extrajo con Et_2O. Se añadió $Na_2S_2O_3$ sólido para disipar algo del color de yodo. Tras la separación, la capa acuosa se lavó tres veces con Et_2O (100 ml cada vez), después las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ 1 M para eliminar el color púrpura presente. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto en bruto se solidificó tras permanecer al vacío (8 g, 67 %).

Etapa B: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzamida: Se disolvió ácido 2-Bromo-3-fluoro-6-yodobenzoico (2,33 g, 6,76 mmol) en THF (20 ml) y se enfrió a 0 °C. La solución se trató con DMF (10 gotas) seguido de la adición gota a gota de cloruro de tionilo (1,0 ml, 10,1 mmol), después se agitó durante 10 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y se trató con hidróxido de amonio concentrado (5 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con el baño y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío después se volvió a disolver en $NaHCO_3$ saturado y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un sólido de color blanco (2,20 g, 94%).

Etapa C: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzonitrilo: Se suspendió 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzamida (10 g, 29 mmol) en oxicloruro de fósforo (41 ml), se trató con trietilamina (12,2 ml, 87,2 mmol), después la mezcla se calentó a 75 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente con el baño y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para retirar el exceso de $POCl_3$, después el residuo semiseco se trató con hielo y algo de agua. La mezcla se agitó hasta que se fundió el hielo y el sólido de color beis se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire (8,04 g, cuant.).

Etapa D: Preparación de 2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-yodobenzonitrilo **(Compuesto 96):** Se combinó 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzonitrilo (25,2 mg, 0,08 mmol) con 3-cloro-5-fluorofenol (11 mg, 0,08 mmol) y carbonato potásico 325 mesh (13 mg, 0,09 mmol) en acetonitrilo (0,25 ml). La mezcla se calentó a 210 °C en un reactor de microondas Initiator® durante 30 minutos. Después del enfriamiento, la reacción se diluyó con Et_2O y agua, después se separó. La fase acuosa se lavó con Et_2O y las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con Na_2CO_3 al 10 %, $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió en fase inversa sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de MeCN/agua. El primer material eluido de la columna se concentró al vacío, después el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el **compuesto 96** (10 mg, 27 %). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,74-6,73 (m, 1H), 6,61-6,57 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 97



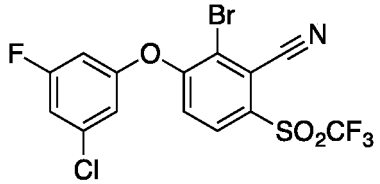
2-bromo-3-cloro-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(trifluorometil)benceno **(Compuesto 97)**

Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-nitro-1-(trifluorometil)benceno: Se trató 1,3-dicloro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (0,50 g, 1,9 mmol) con carbonato de cesio (1,25 g, 3,9 mmol) y se suspendió en NMP (4 ml). La suspensión se enfrió a 0 °C y se trató con 3-fluoro-5-clorofenol (282 mg, 1,9 mmol) disuelto en NMP (2 ml). La mezcla se agitó mientras el baño de hielo se calentaba a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se separó el Et_2O. La capa acuosa se lavó con Et_2O y las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con Na_2CO_3 al 10 %, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material se cromatografió en SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano y las fracciones que contenían el material deseado se concentraron al vacío hasta un sólido de color blanco (125 mg, 17 %).

Etapa B: Preparación de 2-cloro-6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)anilina: Se disolvió 2-cloro-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-nitro-1-(trifluorometil)benceno (110 mg, 0,30 mmol) en etanol al 95 % (2 ml) y se trató con cloruro de estaño (II) pentahidrato (335 mg, 1,2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 55 horas. La mezcla se concentró al vacío, después se volvió a disolver en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con NaOH al 10 %, agua, $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío hasta un aceite de color claro (105 mg, cuant.).

Etapa C: Preparación de 2-bromo-3-cloro-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(trifluorometil)benceno **(Compuesto 97):** Se disolvió 2-cloro-6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)anilina (102 mg, 0,30 mmol)) en dioxano (0,7 ml), se diluyó con HCl concentrado (0,7 ml), después se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución de nitrito sódico (21 mg, 0,30 mmol) en agua (50 µl) gota a gota, después se agitó durante 15 minutos tras la adición. El intermedio de diazonio se trató con una solución enfriada (0 °C) de bromuro de cobre (I) (52 mg, 0,36 mmol) disuelto en HCl 6 N (0,34 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se calentó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se interrumpió con agua y acetato de etilo y la capa acuosa se separó de la capa orgánica oscura. La capa orgánica se lavó varias veces con NH_4Cl saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto en bruto se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar el **compuesto 97** en forma de un aceite incoloro (55 mg, 45 %). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,68 (d, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,85-6,84 (m, 1H), 6,71-6,67 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 98



2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 98)**

Etapa A: Preparación de etanotioato de S-(3-bromo-2-ciano-4-fluorofenilo): 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzonitrilo [**Compuesto 96,** etapa C] (6,5 g, 19,9 mmol) y Xantphos (1,38 g, 2,39 mmol) se suspendieron en tolueno/acetona 2:1 (80 ml). La mezcla se roció con argón, después se trató con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (1,0 g, 1,1 mmol) y etanotioato de potasio (2,84 g, 24,9 mmol). La mezcla se cerró herméticamente en atmósfera de argón y se calentó a 70 °C durante 3 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se filtró a través de celite, los sólidos retenidos se lavaron con cloruro de metileno y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo y hexano. Todas las fracciones (incluyendo los materiales de R_f superior e inferior) que contenían el material deseado se recogieron y se concentraron hasta un sólido de color marrón oscuro en bruto (4,0 g, 73 %). Este material se usó sin más purificación.

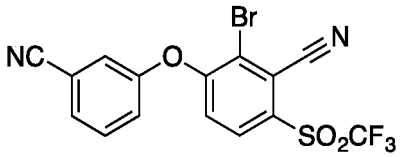
Etapa B: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-mercaptobenzonitrilo: Se disolvió etanotioato de S-(3-bromo-2-ciano-4-fluorofenilo) (4,0 g, 14,6 mmol) en THF (130 ml) y la solución se roció con gas argón durante 10 minutos. se añadió hidróxido de amonio concentrado (15 M, 18 ml) y la solución resultante se roció durante otros 5 minutos, después se agitó durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío después se volvió a disolver en Et_2O y un poco de agua mas NH_4OH al 10 % para ajustar a pH 10. La capa acuosa se separó y se lavó dos veces con Et_2O. La capa acuosa se ajustó a pH 2 con $KHSO_4$ 1 M, después se extrajo tres veces con Et_2O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío hasta un sólido de color castaño (1,92 g, 56 %).

Etapa C: Preparación de 2-bromo-3 -fluoro-6-((trifluorometil)tio)benzonitrilo: Se disolvió 2-bromo-3-fluoro-6-mercaptobenzonitrilo (1,92 g, 8,3 mmol) en DMF (11 ml) y se trató con dicloruro de metil viológeno (213 mg, 0,83 mmol) y trietilamina (2,9 ml, 20,7 mmol). Esta solución se enfrió a -78 °C y el exceso de gas trifluorometilyoduro (18,5 g) se condensó en la solución. El recipiente de reacción se cerró herméticamente, se calentó directamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se enfrió a -78 °C, se abrió cuidadosamente y los reactivos volátiles se eliminaron con corriente vigorosa de nitrógeno a través de la solución. La mezcla se vertió en NaCl saturado, se diluyó con Et_2O y se separó. La fase acuosa se lavó tres veces con Et_2O y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo y hexano para dar 2-bromo-3-fluoro-6-((trifluorometil)tio)benzonitrilo (2,46 g, cuant.).

Etapa D: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo: Se disolvió 2-bromo-3-fluoro-6-((trifluorometil)tio)benzonitrilo (145 mg, 0,48 mmol) en una mezcla de MeCN, CCl_4 y agua (1:1:2, 4,8 ml), después se añadieron cloruro de rutenio (III) (3 mg, 0,01 mmol) y peryodato sódico (310 mg, 1,45 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se separó y la capa acuosa se lavó con cloruro de metileno recién preparado. Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un pequeño lecho de Florisil® (humedecido previamente con cloruro de metileno). El medio filtrante se lavó con cloruro de metileno, después los filtrados combinados se concentraron al vacío hasta un sólido de color blanco (145 mg, cuant.).

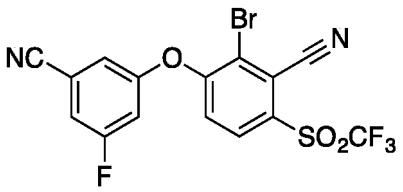
Etapa E: Preparación de 2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 98):** Se combinó 2-bromo-3-fluoro-6-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo (26 mg, 0,08 mmol) con bicarbonato sódico (13 mg, 0,16 mmol) en acetonitrilo (0,25 ml) y la suspensión se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de 3-cloro-5-fluorofenol (11 mg, 0,08 mmol) en acetonitrilo (0,25 ml) gota a gota a la suspensión fría. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se calentó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua, después se separó. La capa orgánica se lavó dos veces con $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto en bruto se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo /hexano para dar el **compuesto 98** en forma de un sólido de color blanco que fluye libremente (22,7 mg, 62%). LCMS ESI (-) m/z (M-H) 456, 458; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,12 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,97-6,96 (m, 1H), 6,82-6,79 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 99



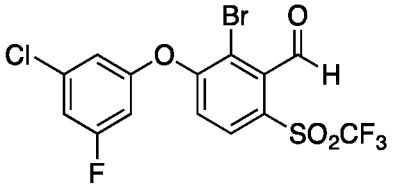
2-bromo-3-(3-cianofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 99):** Preparado de forma similar a la descrita en el **compuesto 98**, etapa E utilizando 3-hidroxibenzonitrilo (52 %). LCMS ESI (+) m/z ($M+NH_4$) 448, 450; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,12 (d, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,46-7,45 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,11 (d, 1H).

Ejemplo de referencia 100



2-bromo-3-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 100):** Preparado de forma similar a la descrita en el ejemplo 98, etapa E utilizando 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo (>90 %). LCMS ESI (+) m/z ($M+NH_4$) 466, 468; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,17 (d, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,24-7,23 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 101



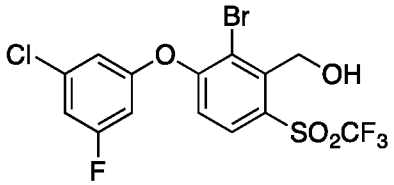
2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)benzaldehído **(Compuesto 101)**

Etapa A: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-((trifluorometil)sulfonil)benzaldehído: 2-bromo-3-fluoro-6-(trifluorometilsulfonil)benzonitrilo (500 mg, 1,5 mmol) [**Compuesto 98,** Etapa D] se disolvió en diclorometano (8 ml) y se enfrió a 0 °C. La solución se trató lentamente con una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en heptano, 1,81 ml, 1,81 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 horas. Se añadió más hidruro de diisobutilaluminio (1 M en heptano, 0,3 ml, 0,3 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas más. La reacción se interrumpió a 0 °C mediante la adición de HCl 1 N frío (8 ml). La suspensión se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se neutralizó mediante la adición de $NaHCO_3$ sólido y el precipitado resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se separó, el extracto acuoso se lavó con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar el producto deseado (458 mg, 90 %).

Etapa B: Preparación de 2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)benzaldehído: Se trató 2-bromo-3-fluoro-6-(trifluorometilsulfonil)benzaldehído (458 mg, 1,37 mmol) con bicarbonato sódico (230 mg, 2,73 mmol) y 3-cloro-5-fluoro-fenol (210 mg, 1,44 mmol) y los sólidos se suspendieron en acetonitrilo (4 ml), después la mezcla se agitó a 50 °C durante 20 horas. La reacción se concentró en una corriente de gas nitrógeno, después se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con K_2CO_3 al 10 %, $NaHCO_3$ saturado,

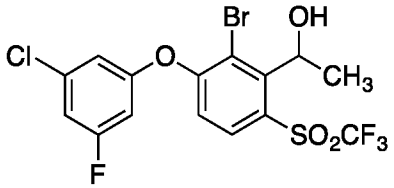
NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío hasta un aceite de color amarillo claro. El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de hexano/acetato de etilo para dar el **compuesto 101** en forma de un aceite incoloro (525 mg, 83%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$):δ 10,31 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 102



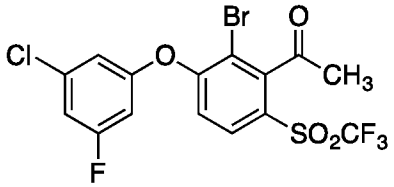
(2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)fenil)metanol **(Compuesto 102):** Se disolvió 2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(trifluorometilsulfonil)benzaldehído [**Compuesto 101**] (16,5 mg, 0,04 mmol) en EtOH al 95 % (0,5 ml) y se trató con borohidruro sódico (2,7 mg, 0,07 mmol) en una única porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se inactivó con HCl 1 N (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con Et_2O y se separó. El extracto acuoso se lavó con Et_2O y los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El sólido en bruto se trituró en hexanos/cloruro de metileno y el sólido resultante se filtró, se lavó con hexano y se secó al aire para dar el **compuesto 102** (8 mg, 43 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,77 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,83-6,82 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 5,43 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 103



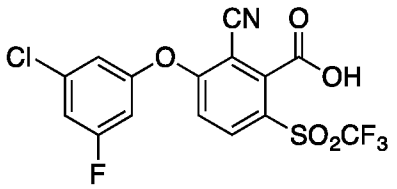
1-(2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)fenil)etan-1-ol **(Compuesto 103):** Se disolvió 2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(trifluorometilsulfonil)benzaldehído **[Compuesto 101]** (23 mg, 0,05 mmol) en THF (0,2 ml), se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una solución de dimetilcinc (1 M en heptano, 0,22 ml, 0,22 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 25 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se añadió a HCl frío 1 N (1 ml). Después de agitar durante varios minutos, la capa acuosa se ajustó a pH 8-9 con $NaHCO_3$ saturado. La suspensión acuosa se extrajo tres veces con Et_2O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con hexano/acetato de etilo 20:1 para dar el **compuesto 103** en forma de un sólido de color blanco (8,7 mg, 36 %). LCMS ESI (-) m/z (M-H) 475, 477; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,11 (d, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,92-6,91 (m, 1H), 6,77-6,74 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 3,38 (d, 1H), 1,81 (d, 3H).

Ejemplo de referencia 104



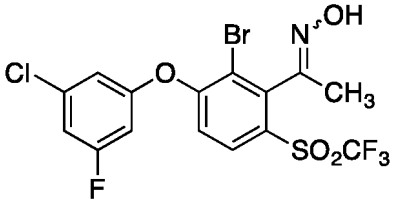
1-(2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)fenil)etan-1-ona **(Compuesto 104):** Se disolvió 1-[2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]etan-1-ol (10 mg, 0,02 mmol) **[Compuesto 103]** en cloruro de metileno (0,2 ml) y se trató con peryodinano de Dess-Martin (11,5 mg, 0,03 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado y tiosulfato sódico acuoso al 10 %, después se agitó durante 10 minutos. El extracto acuoso se lavó tres veces con Et_2O y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar el **compuesto 104** en forma de un semisólido (11 mg, cuant.). LCMS ESI (-) m/z (M-H) 473, 475; LCMS ESI (+) m/z (M+H) 474,8 / 476,7; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97-7,94 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 2,71 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 105



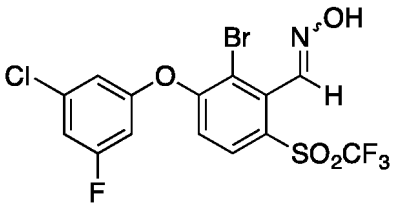
Ácido 3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2-ciano-6-((trifluorometil)sulfonil)benzoico **(Compuesto 105):** Se combinó 2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(trifluorometilsulfonil)benzaldehído (44 mg, 0,10 mmol) **[Compuesto 101]** con cianuro de cobre (I) (8,6 mg, 0,1 mmol) en NMP (0,5 ml), se purgó burbujeando gas argón, después la mezcla se calentó a 190 °C durante 60 minutos en el reactor de microondas Initiator®. Después del enfriamiento, se eliminó la mayoría del NMP en una corriente de gas nitrógeno. El residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó cinco veces con agua, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto en bruto se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar el **compuesto 105** en forma de un sólido de color castaño (45 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z (M+H) 424, 426; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (d, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 106



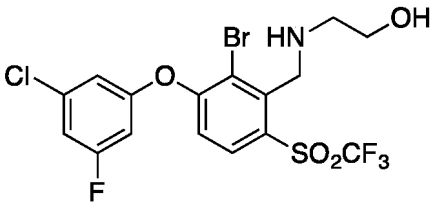
1-(2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)fenil)etan-1-ona oxima **(Compuesto 106):** Se combinó clorhidrato de hidroxilamina (16 mg, 0,23 mmol) con acetato sódico (18,6 mg, 0,23 mmol) y se añadió una solución de 1-[2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]etanona [**Compuesto 104**] (45 mg, 0,09 mmol) disuelta en EtOH al 95 % (0,9 ml), después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó usando una corriente de gas nitrógeno y el residuo se diluyó con Na_2CO_3 1 M y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío hasta una película incolora para dar el **compuesto 106** en forma de un aceite de color amarillo claro (44 mg, cuant.). LCMS ESI (+) m/z (M+H) 492, 494; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95-7,94 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,96-6,95 (m, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 2,70 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 107



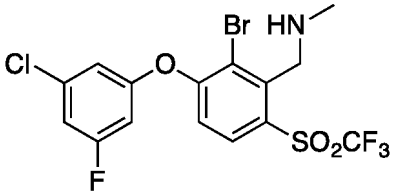
2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)benzaldehído oxima **(Compuesto 107):** Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (5,8 mg, 0,08 mmol) a una suspensión de acetato sódico (6,8 mg, 0,08 mmol) y 2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(trifluorometilsulfonil)benzaldehído **[Compuesto 101]** (16 mg, 0,03 mmol) en EtOH al 95 % (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró en una corriente de gas nitrógeno, después se diluyó con Na_2CO_3 1 M y acetato de etilo. Tras la separación de las capas, la capa acuosa se lavó con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron al vacío para dar el **compuesto 107** en forma de una película incolora (23 mg, cuant.). LCMS ESI (+) m/z (M+H) 476, 478; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,39 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,94-6,93 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 108



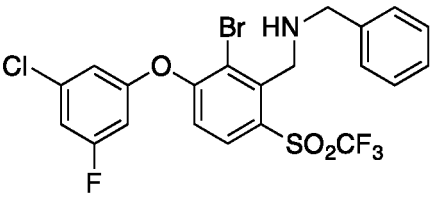
2-((2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)bencil)amino)etan-1-ol **(Compuesto 108):** Se disolvió 2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(trifluorometilsulfonil)benzaldehído **[Compuesto 101]** (10 mg, 0,02 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,1 ml) y se trató con etanolamina (1,4 µl, 0,02 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (14 mg, 0,06 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se inactivó mediante la adición gota a gota de HCl al 10 % hasta que se acidificó la mezcla (pH <2). Esta mezcla se agitó durante 1 hora, después se volvió a ajustar a pH 8-9 con $NaHCO_3$ saturado y se diluyó con Et_2O y agua. Tras la separación, la fase acuosa se lavó dos veces con Et_2O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar el **compuesto 108** en forma de un aceite incoloro (3 mg, 29 %). LCMS ESI (+) m/z (M+H) 506, 508; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,07 (d, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,93-6,92 (m, 1H), 6,78-6,74 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 2,97 (t, 2H).

Ejemplo de referencia 109



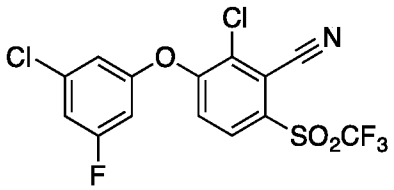
1-(2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)fenil)-*N*-metilmetanamina **(Compuesto 109):** Se disolvió 2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(trifluorometilsulfonil)benzaldehído (30 mg, 0,06 mmol) **[Compuesto 101]** en ortoformiato de trimetilo (0,3 ml) y se trató con clorhidrato de metilamina (4,4 mg, 0,07 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (17 µl, 0,06 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se trató con MeOH (0,25 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (41 mg, 0,19 mmol) y se agitó durante 3 días. La reacción se trató con borohidruro sódico (10 mg) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de HCl al 10 % hasta que la mezcla se acidificó (pH < 2). Esta mezcla se agitó durante 1 hora, se volvió a ajustar a pH 8-9 con $NaHCO_3$ saturado después se diluyó con Et_2O y agua. Tras la separación, la fase acuosa se lavó dos veces con Et_2O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de hexano/acetato de etilo para dar el **compuesto 109** en forma de un aceite incoloro (2 mg, 7 %). LCMS ESI (+) m/z (M+H) 476, 478; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06 (d, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,91-6,90 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,57 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 110



N-bencil-1-(2-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)fenil)metanamina **(Compuesto 110):** Se disolvió 2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(trifluorometilsulfonil)benzaldehído (44 mg, 0,10 mmol) [**Compuesto 101**] en 1,2-dicloroetano (0,4 ml) y se trató con bencilamina (11 µl, 0,10 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (61 mg, 0,29 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y el disolvente se eliminó usando una corriente de gas nitrógeno. El producto en bruto se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar el **compuesto 110** en forma de un sólido de color blanco (14,8 mg, 27 %). LCMS ESI (+) m/z (M+H) 552, 554; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (d, 1H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,96 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 111



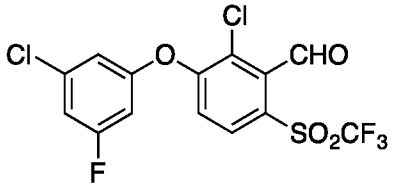
2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo **Compuesto 111**)

Etapa A: Preparación de 2-cloro-3-fluoro-6-mercaptobenzonitrilo: Se roció 2-cloro-3,6-difluoro-benzonitrilo (7,35 g, 42,4 mmol) en DMF (38 ml) con gas nitrógeno durante 5 minutos, se enfrió a 0 °C y se trató con sulfuro de sodio (3,47 g, 44,5 mmol). La suspensión de color amarillo se agitó a 0 °C durante 45 minutos. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y NH_4OH 1 M. Tras la separación, la fase acuosa se lavó con cloruro de metileno. La fase acuosa se ajustó a pH 2 con $KHSO_4$ al 10 %, después se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío hasta un aceite de color amarillo claro (6,1 g, 75 %).

Etapa B: Preparación de 2-cloro-3-fluoro-6-((trifluorometil)tio)benzonitrilo: Se disolvió 2-cloro-3-fluoro-6-mercaptobenzonitrilo (6,1 g, 32 mmol) en DMF (42 ml) y se trató con dicloruro de metil viológeno (0,42 g, 1,6 mmol). Esta suspensión se enfrió a -78 °C, se trató con trietilamina (11,3 ml, 81 mmol), después se condensó gas trifluorometilyoduro (5,2 g) en la solución. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó directamente a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. El recipiente de reacción se abrió cuidadosamente, después se eliminaron los reactivos volátiles con corriente vigorosa de nitrógeno en la solución. La mezcla se vertió en NaCl saturado, se diluyó con Et_2O y se separó. La fase acuosa se lavó tres veces con Et_2O y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío hasta un aceite oscuro (4,9 g). El producto en bruto se cromatografió sobre SiO_2, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto deseado se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (3,0 g, 37 %).

Etapa C: Preparación de 2-cloro-3-fluoro-6-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo: Se disolvió 2-cloro-3-fluoro-6-((trifluorometil)tio)benzonitrilo (0,38 g, 1,5 mmol) en una mezcla de MeCN, CCl_4 y agua (relación de volumen 1:1:2, 15 ml) y se añadió cloruro de rutenio (III) (9,1 mg, 0,04 mmol). Se añadió peryodato de sodio (0,94 g, 4,4 mmol) en una única porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se separó y la capa acuosa se lavó con cloruro de metileno recién preparado. Los extractos combinados se pasaron a través de una capa de Florisil® (humedecida previamente con cloruro de metileno). El lecho se lavó con cloruro de metileno, después los filtrados incoloros combinados se concentraron suavemente al vacío hasta un aceite oscuro. El producto en bruto se cromatografió sobre SiO_2, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano. Se obtuvo el producto en forma de un aceite claro que formó un sólido de color blanco después de un periodo de reposo (145 mg, 33 %). Etapa D: Preparación de 2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo: Se combinó 2-cloro-3 -fluoro-6-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo (1,08 g, 3,75 mmol) con bicarbonato sódico (573 mg, 6,82 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la suspensión se enfrió a 0 °C. Se añadió 3-cloro-5-fluoro-fenol (0,5 g, 3,4 mmol) a la suspensión y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 60 horas. La reacción se diluyó con Na_2CO_3 al 10 % y acetato de etilo, después se separó. La capa orgánica se lavó tres veces con Na_2CO_3 al 10 %, $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar el **compuesto 111** en forma de un aceite incoloro (339 mg, 21 %). LCMS ESI (+) m/z ($M+NH_4$) 431, 433; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,08 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H).

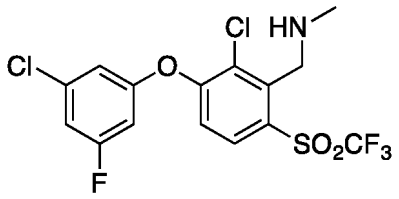
Ejemplo de referencia 112



2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)benzaldehído **(Compuesto 112):** Se disolvió 2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo [**Compuesto 111**] (339 mg, 0,82 mmol) en diclorometano (5 ml) y se enfrió a -20 °C. La solución se trató gota a gota con hidruro de diisobutilaluminio 1 M en heptanos (0,9 ml, 0,9 mmol) y se agitó a -20 °C durante 90 minutos, después se calentó a 0 °C y se agitó durante 90 minutos. La reacción se interrumpió a 0 °C mediante la adición gradual de HCl al 10 % (aprox. 3 ml), después se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y agua, después se separó. La capa acuosa se lavó con cloruro de metileno y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, $NaHCO_3$ medio saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente

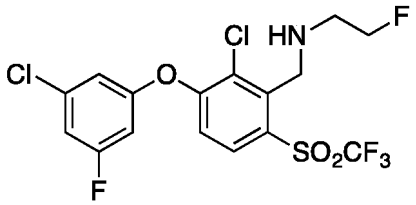
de hexano/acetato de etilo. El producto de elución temprana se recogió y se concentró para dar el **compuesto 112** en forma de un aceite incoloro (67 mg, 19 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,43 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,95-6,94 (m, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 113



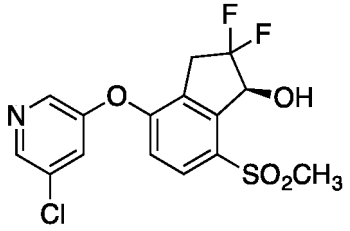
1-(2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)fenil)-*N*-metilmetanamina (**Compuesto 113**): Se disolvió 2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)benzaldehído [**Compuesto 112**] (20 mg, 0,05 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,15 ml) y se trató con clorhidrato de metilamina (3,6 mg, 0,05 mmol), N,N-diisopropiletilamina (9,2 µl, 0,05 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (30 mg, 0,14 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se inactivó con HCl al 10 % y se agitó durante 20 minutos. El ácido se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado, después se diluyó la suspensión con cloruro de metileno y agua. Tras la separación, la fase acuosa se lavó dos veces con cloruro de metileno y las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ medio saturado, agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió sobre SiO_2, eluyendo con un gradiente escalonado de hexano/acetato de etilo para dar el **compuesto 113** en forma de un aceite incoloro (9 mg, 41 %). LCMS ESI (+) m/z (M+H) 432, 434; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (d, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,91-6,90 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 114



N-(2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)bencil)-2-fluoroetan-1-amina **(Compuesto 114):** Se disolvió 2-cloro-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-6-((trifluorometil)sulfonil)benzaldehído **[Compuesto 112]** (20 mg, 0,05 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,15 ml) y se trató con clorhidrato de 2-fluoroetilamina (5,2 µl, 0,05 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (30 mg, 0,14 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se inactivó con HCl al 10 % y se agitó durante 20 minutos. El ácido se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado, después se diluyó con cloruro de metileno y agua. Tras la separación, la fase acuosa se lavó dos veces con cloruro de metileno y las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ medio saturado, agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió sobre SiO_2, eluyendo con un gradiente escalonado de hexano/acetato de etilo para dar el **compuesto 114** en forma de un aceite incoloro (5,9 mg, 25 %). LCMS ESI (+) m/z (M+H) 464, 466; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (d, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,52 (t, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,11-3,09 (m, 1H), 3,04-3,02 (m, 1H).

Ejemplo 115



(*S*)-4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 115)**

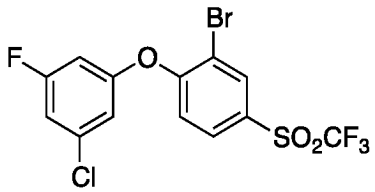
Etapa A: Preparación de 4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: 3-cloro-5-((7-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-il)oxi)piridina [preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 8, etapa B utilizando 3-cloro-5-hidroxipiridina.] (340 mg, 0,89 mmol) se disolvió en acetona/agua 6:1 (4,4 ml) y se trató con p-toluenosulfonato de piridinio (22,4 mg, 0,090 mmol). La mezcla se calentó a 82 °C en una

botella cerrada herméticamente durante 18 horas. La reacción se enfrió y se concentró en una corriente de gas nitrógeno. El sólido resultante se disolvió de nuevo en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío hasta un sólido de color blanco (300 mg, cuant.).

Etapa B: Preparación de (*E*,*Z*)-*N*-butil-4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina: Se disolvió 4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (300 mg, 0,89 mmol) en benceno (10 ml) y se trató con butilamina (1,67 ml, 16,9 mmol) y ácido trifluoroacético (0,03 ml, 0,44 mmol), después la mezcla se calentó a reflujo a través de un purgador Dean-Stark durante 2,5 horas. El progreso de la reacción se siguió mediante RMN ^{1}H. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo y $NaHCO_3$ saturado, después se separó. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío hasta un residuo pegajoso (355 mg). la RMN ^{1}H de este material mostró que estaban presentes ambos isómeros de imina.

Etapa C: Preparación de 4-((5-cloropir, cuant.idin-3-il)oxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Se trató (E, Z)-*N*-butil-4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina (150 mg, 0,38 mmol) con sulfato sódico (542 mg, 3,8 mmol), después se disolvió MeCN seco (4,8 ml). La suspensión se trató con Selectfluor® (338 mg, 0,95 mmol). El matraz y el condensador se lavaron con argón y se calentaron a 82 °C durante 5,5 horas en corriente de argón, después se agitaron durante 9 horas a temperatura ambiente. La mezcla se trató con ácido clorhídrico concentrado (0,95 ml, 11,4 mmol) y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Toda la mezcla se concentró al vacío para eliminar los disolventes volátiles. La suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo y agua, después se separó. La capa orgánica se lavó con agua, $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío hasta un sólido. El material en bruto se purificó sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano. El material deseado se recogió y se concentró hasta un sólido de color blanco (91 mg, 63 %). Etapa D: Preparación de (*S*)-4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol: Se disolvió 4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (89 mg, 0,24 mmol) en cloruro de metileno (1,1 ml), se trató con trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol) y ácido fórmico (0,03 ml, 0,7 mmol), después se enfrió hasta 0 °C. La solución se trató con una solución fría de RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (1,5 mg) disuelto en cloruro de metileno (1,1 ml). La mezcla de reacción se transfirió al refrigerador y se dejó reposar a 4 °C durante 60 horas. La mezcla se concentró al vacío y se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se concentró al vacío hasta un aceite incoloro. El aceite se disolvió en cloruro de metileno y hexano y se volvió a concentrar para dar el **compuesto 115** en forma de un sólido de color blanco (64 mg, 70 %). La estereopureza era > 95 % de ee, según se determinó mediante análisis del éster de Mosher. LCMS ESI (+) m/z (M+H) 376, 378; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,50-8,49 (m, 1H), 8,36-8,35 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,62-5,58 (m, 1H), 3,62-3,40 (m, 3H), 3,22 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 116



2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno **(Compuesto 116)**

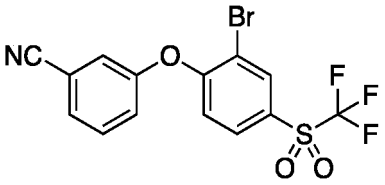
Etapa A: Preparación de (3-bromo-4-fluorofenil)(trifluorometil)sulfano: Se condensó trifluorometilyoduro (2,84 g, 14,5 mmol) en una solución se contenía 3-bromo-4-fluorobencenotiol (1,00 g, 4,8 mmol), dicloruro de metil viológeno (118 mg, 0,48 mmol) y Et_3N (1,68 ml, 12,1 mmol) en DMF (6,4 ml) a -78 °C. El tubo cerrado de cierre hermético se tapó rápidamente con un tapón de teflón roscado y se cerró herméticamente. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 39 horas. La mezcla de reacción se enfrió a-78 °C y se abrió cuidadosamente, se vertió en salmuera (20 ml), se extrajo con Et_2O (5 x 40 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (50 g SNAP, 16 CV, 1-20 % de EtOAc/hexanos) proporcionando (3-bromo-4-fluorofenil)(trifluorometil)sulfano (1,2 g, 90 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente, incoloro.

Etapa B: Preparación de 2-bromo-1-fluoro-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno: Se añadió peryodato de sodio (2,80 g, 13,1 mmol) de una vez a (3-bromo-4-fluorofenil)(trifluorometil)sulfano (1,20 g, 4,4 mmol) y $RuCl_3$ (22,6 mg, 0,11 mmol) en MeCN (10 ml)/CCl_4 (10 ml)/H_2O (20 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (25 g SNAP, 14 CV, 2-20 % de EtOAc/hexano) proporcionando 2-bromo-1-fluoro-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno (1,14 g, 85 %) en forma de un aceite transparente, incoloro que se convirtió en un sólido de color blanco después de un periodo de reposo.

Etapa C: Preparación de 2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno **(Compuesto 116):** Se añadió carbonato de cesio (358 mg, 1,1 mmol) de una vez a 2-bromo-1-fluoro-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno (307 mg, 1,0 mmol) y 3-cloro-5-fluorofenol (161 mg, 1,1 mmol) en NMP (3,0 ml), después se calentó a 50 °C y se

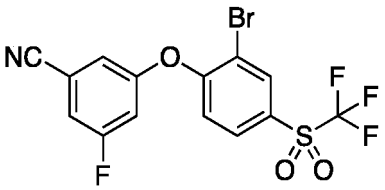
agitó durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente sobre gel de sílice de fase inversa (25+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 116** (389 mg, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (-) m/z 431 (M-H). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,30 (d, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 6,93-6,91 (m, 1 H), 6,78-6,74 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 117



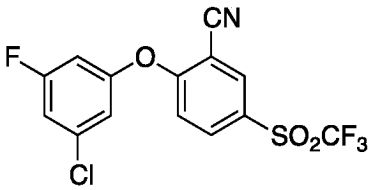
3-(2-bromo-4-((trifluorometil)sulfonil)fenoxi)benzonitrilo **(Compuesto 117):** Se añadió carbonato de cesio (38,0 mg, 0,12 mmol) a 2-bromo-1-fluoro-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno (30,0 mg, 0,10 mmol) y 3-hidroxibenzonitrilo (14,0 mg, 0,12 mmol) en NMP (0,5 ml) y después se calentó a 50 °C durante 5 horas. Se purificó directamente sobre gel de sílice de fase inversa (12+M, 14 CV) eluyendo con 20-100 % de MeCN/agua proporcionando el **compuesto 117** (35,6 mg, 0,09 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un aceite de color blanco. LCMS ESI (-) m/z 404 (M-H).

Ejemplo de referencia 118



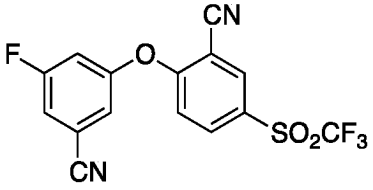
3-(2-bromo-4-((trifluorometil)sulfonil)fenoxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 118):** Se añadió carbonato de cesio (46,0 mg, 0,14 mmol) de una vez a 2-bromo-1-fluoro-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno (40,0 mg, 0,13 mmol) y 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo (20,0 mg, 0,14 mmol) en NMP (0,5 ml) y después se calentó a 50 °C y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente sobre gel de sílice de fase inversa (12+M, 14 CV, 30-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 118** (50 mg, 0,12 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (-) m/z 422 (M-H).

Ejemplo de referencia 119



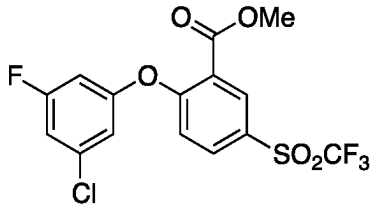
2-(3 -cloro-5-fluorofenoxi)-5-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 119):** Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (14,4 mg, 0,013 mmol) de una vez a $Zn(CN)_2$ (8,8 mg, 0,08 mmol) y 2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno (54,0 mg, 0,13 mmol) en NMP (1,0 ml) en atmósfera de nitrógeno, después se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno cinco veces. La mezcla de reacción se calentó después a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml), se extrajo con Et_2O (4 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV) eluyendo con 1-24 % de EtOAc/hexano proporcionando el **compuesto 119** (28,4 mg, 0,08 mmol, 60 %) en forma de un aceite transparente. LCMS ESI (-) m/z 379 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (d, 1 H), 8,13 (m, 1 H), 7,16-7,13 (m, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 7,03-7,01 (m, 1 H), 6,88-6,85 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 120



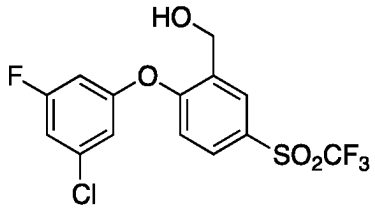
2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-5-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 120):** Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (O) (12,8 mg, 0,01 mmol) de una vez a $Zn(CN)_2$ (7,8 mg, 0,07 mmol) y 3-(2-bromo-4-((trifluorometil)sulfonil)fenoxi)-5-fluorobenzonitrilo (47 mg, 0,11 mmol) en NMP (1,0 ml) en atmósfera de nitrógeno, después se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno cinco veces. La mezcla de reacción se calentó después a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml), se extrajo con Et_2O (4 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice de fase inversa (12+M, 20-100 % de MeCN/agua, 14 CV), después gel de sílice (10 g SNAP, 5-40 % de EtOAc/hexano, 14 CV) proporcionando el **compuesto 120** (10 mg, 0,03 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente que formó un sólido de color blanco después de un periodo de reposo. LCMS ESI (-) m/z 369 (M-H).

Ejemplo de referencia 121



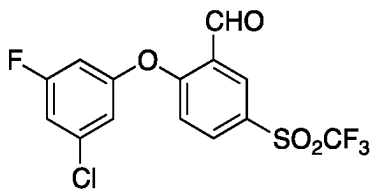
2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-5-((trifluorometil)sulfonil)benzoato de metilo **(Compuesto 121):** Se añadió trietilamina (106 µl, 0,76 mmol) gota a gota a una mezcla de 2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno (110 mg, 0,25 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5,7 mg, 0,025 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (10,5 mg, 0,025 mmol) en DMF (1,5 ml) y MeOH (1,0 ml) que se había saturado con monóxido de carbono. La mezcla de reacción se calentó después a 80 °C a presión de un globo de monóxido de carbono durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente sobre gel de sílice de fase inversa (25+M, 20-100 % de MeCN/agua, 16 CV) proporcionando el **compuesto 121** (47 mg, 45 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente incoloro. LCMS ESI (-) m/z 411 (M-H); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,58 (d, 1 H), 8,10-8,07 (m, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,03-7,00 (m, 1 H), 6,91-6,90 (m, 1 H), 6,77-6,73 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 122



(2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-5-((trifluorometil)sulfonil)fenil)metanol **(Compuesto 122):** Se añadió DIBAL (1 M en heptanos, 174 µl, 0,17 mmol) gota a gota a 2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-5-((trifluorometil)sulfonil)benzoato de metilo (24 mg, 0,06 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) a 0 °C y se agitó durante 1 hora. El exceso de DIBAL se inactivó mediante la adición cuidadosa de acetona (0,5 ml). La mezcla se diluyó con agua (2 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml), se lavó con salmuera (5 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 20-55 % de EtOAc/hexano) proporcionando el **compuesto 122** (16 mg, 0,04 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. LCMS ESI (-) m/z 383 (M-H).

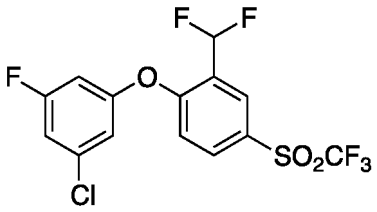
Ejemplo de referencia 123



2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-5-((trifluorometil)sulfonil)benzaldehído **(Compuesto 123):** Se añadió peryodinano de Dess-Martin (20 mg, 0,05 mmol, 1,5 equivalente) de una vez a (2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-5-((trifluorometil)sulfonil)fenil)metanol (12 mg, 0,03 mmol, 1,0 equiv.) disuelto en CH_2Cl_2 enfriado en hielo (0,5 ml) y se agitó durante 40 minutos. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ saturado/$Na_2S_2O_3$ 1:1 (2 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 7-

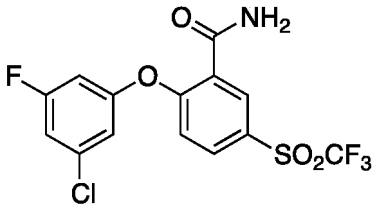
60 % de EtOAc/hexano) proporcionando el **compuesto 123** (11 mg, 92 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente.

Ejemplo de referencia 124



1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2-(difluorometil)-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno **(Compuesto 124):** Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (10 mg, 0,08 mmol) a 2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-5-((trifluorometil)sulfonil)benzaldehído (5,0 mg, 0,01 mmol) en diclorometano (0,2 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 4,5 días en un matraz cerrado herméticamente. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ saturado (1 ml), se extrajo con MTBE (3 x 3 ml), se lavó con salmuera (3 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 2-20 % de EtOAc/hexano) proporcionando el **compuesto 124** (4,0 mg, 0,01 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35-8,34 (m, 1 H), 8,09-8,05 (m, 1 H), 7,17-6,90 (m, 4 H), 6,82-6,78 (m, 1 H).

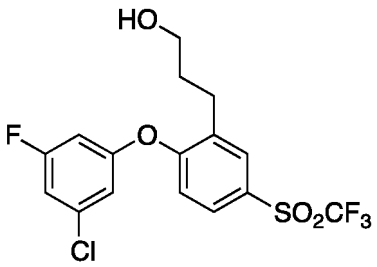
Ejemplo de referencia 125



2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-5-((trifluorometil)sulfonil)benzamida **(Compuesto 125)**

Etapa A: Preparación de ácido 2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-5-((trifluorometil)sulfonil)benzoico: Se añadió hidróxido de litio monohidrato (46 mg, 1,1 mmol, 10 equivalente) de una vez de 2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-5-((trifluorometil)sulfonil)benzoato de metilo (45 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv.) en THF/agua 4:1 (1,25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se diluyó con HCl 4 N (4 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en columna de fase inversa (12+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) para proporcionar ácido 2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-5-((trifluorometil)sulfonil)benzoico (27,8 mg, 64 % de rendimiento) en forma de una espuma pegajosa de color blanco.
Etapa B: Preparación de 2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-5-((trifluorometil)sulfonil)benzamida **(Compuesto 125):** Se añadió *N*-óxido de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilen]-*N*-metilmetanaminio, (HATU) (42,0 mg, 0,11 mmol) de una vez a una solución de ácido 2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)- 5-((trifluorometil)sulfonil)benzoico (22,0 mg, 0,055 mmol), NH_4Cl (6,0 mg, 0,11 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (29 µl, 0,165 mmol) en DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente, después se agitó durante 16 horas en un recipiente de reacción cerrado herméticamente. La purificación directamente en columna de fase inversa (12+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionó el **compuesto 125** (15,4 mg, 70 % de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 396 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,95 (d, 1 H), 8,07-8,04 (m, 1 H), 7,21 (s a, 1 H), 7,15-7,12 (m, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 7,02-7,01 (m, 1 H), 6,86-6,83 (m, 1 H), 6,01 (s a, 1 H).

Ejemplo de referencia 126

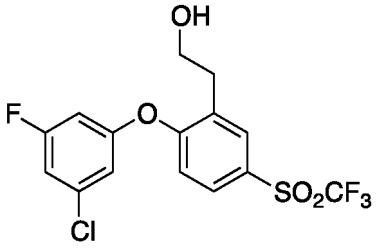


3-[2-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-5-(trifluorometilsulfonil)fenil]propan-1-ol **(Compuesto 126)**

Etapa A: Preparación de 2-alil-1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(trifluorometilsulfonil)benceno: Se añadió alil(tributil)estannano (0,13 ml, 0,43 mmol) mediante una jeringa a una mezcla desgasificada de 2-bromo-1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(trifluorometilsulfonil)benceno (116 mg, 0,27 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (30,9 mg, 0,03 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente a un recipiente de microondas equipado con un septo en atmósfera de nitrógeno. Los septos se sustituyeron rápidamente con un tapón de microondas y se cerraron herméticamente bajo un manto de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó después a 160 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con MTBE (10 ml), después se agitó con KF saturado (10 ml) durante 30 minutos. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 10 ml), después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 0-25 % de EtOAc/hexano) proporcionando 2-alil-1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(trifluorometilsulfonil)benceno (95 mg, 0,24 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente.

Etapa B: Preparación de 3-[2-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-5-(trifluorometilsulfonil)fenil]propan-1-ol **(Compuesto 126):** Se añadió 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (0,4 M en THF, 0,25 ml, 0,10 mmol) gota a gota a 2-alil-1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(trifluorometilsulfonil)benceno (26,0 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano (0,50 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a-10 °C seguido de la adición de NaOH 1 N (1 ml) y H_2O_2 al 30 % (100 µl) y se agitó durante 1 hora. La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), se lavó con salmuera (5 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 12-100 % de EtOAc/hexano) proporcionando el **compuesto 126** (6,0 mg, 0,015 mmol, 22 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS ESI (-) m/z 457 ($M+HCO_2^-$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (d, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,02-6,98 (m, 2 H), 6,88-6,87 (m, 1 H), 6,73-6,69 (m, 1 H), 3,74-3,60 (m, 2 H), 2,91-2,87 (m, 2 H), 1,97-1,90 (m, 2 H), 1,40-1,37 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 127

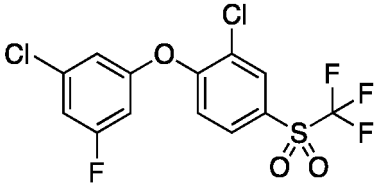


2-[2-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-5-(trifluorometilsulfonil)fenil]etanol **(Compuesto 127)**

Etapa A: Preparación de 1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(trifluorometilsulfonil)-2-vinil-benceno: Se añadió tributil(vinil)estannano (0,05 ml, 0,17 mmol) a una mezcla desgasificada de 2-bromo-1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(trifluorometilsulfonil)benceno (64 mg, 0,15 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (17 mg, 0,01 mmol) en DMF (1 ml) en un recipiente de microondas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. El septo se reemplazó rápidamente con una tapa de engarce y el recipiente de reacción se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó después a 160 °C durante 45 minutos en un reactor de microondas. La mezcla en bruto se purificó directamente en columna de fase inversa (25+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando 1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(trifluorometilsulfonil)-2-vinil-benceno (40 mg, 0,1 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa B: Preparación de 2-[2-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-5-(trifluorometilsulfonil)fenil]etanol **(Compuesto 127):** Se añadió 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (0,4 M en THF, 0,8 ml, 0,32 mmol) gota a gota a 1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)- 4-(trifluorometilsulfonil)-2-vinil-benceno (38,0 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (0,20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. Después se añadió la mezcla de reacción cuidadosa mente a agua helada (10 ml), MTBE (10 ml), NaOH 3 N (0,5 ml) y H_2O_2 al 30 % (100 µl) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con MTBE (3 x 10 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 2-40 % de EtOAc/hexano) proporcionando el **compuesto 127** (9,0 mg, 0,02 mmol, 22 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente incoloro. LCMS ESI (-) m/z 397 (M-H); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (d, 1 H), 7,86 (m, 1 H), 7,02-6,99 (m, 2 H), 6,89-6,87 (m, 1 H), 6,74-6,70 (m, 1 H), 3,98-3,93 (m, 2 H), 3,06 (t, 2 H), 1,50-1,47 (m, 1 H).

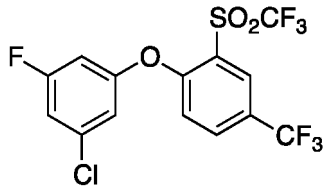
Ejemplo de referencia 128



2-cloro-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno **(Compuesto 128)**

Etapa A: Preparación de (3-cloro-4-fluorofenil)(trifluorometil)sulfano: Se condensó trifluorometilyoduro (2,17 g, 11,1 mmol) en una solución de 3-cloro-4-fluorobencenotiol (0,6 g, 3,7 mmol, 1,0 equiv.), dicloruro de metil viológeno (95 mg, 0,37 mmol, 0,1 equiv.) y Et_3N (1,3 ml, 9,2 mmol, 2,5 equiv.) en DMF (5,0 ml) a -78 °C. El septo se reemplazó rápidamente con un tapón de teflón roscado y se cerró herméticamente. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 60 horas. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se abrió cuidadosamente, se vertió en salmuera (20 ml), se extrajo con Et_2O (5 x 20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío usando un baño de agua a baja temperatura. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (25 g SNAP, 14 CV, 1-10 % de EtOAc/hexano) proporcionando (3-cloro-4-fluorofenil)(trifluorometil)sulfano (600 mg) en forma de un aceite transparente incoloro que se usó inmediatamente en la reacción siguiente.
Etapa B: Preparación de 2-bromo-1-fluoro-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno: Se añadió peryodato de sodio (1,80 g, 8,4 mmol, 3,23 equiv.) de una vez a (3-cloro-4-fluorofenil)(trifluorometil)sulfano (600 mg, 2,6 mmol, 1,0 equiv.) y $RuCl_3$ (13,5 mg, 0,065 mmol, 0,025 equiv.) en MeCN (6 ml)/CCl_4 (6 ml)/H_2O (12 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, la torta de filtro se aclaró con CH_2Cl_2 (30 ml), después se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (25 g SNAP, 14 CV) eluyendo con 1-20 % de EtOAc/hexano proporcionando 2-bromo-1-fluoro-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno (530 mg, 55 % de rendimiento en 2 etapas) en forma de un aceite transparente incoloro que se convirtió en un sólido de color blanco tras enfriarlo a -78 °C.
Etapa C: Preparación de 2-cloro-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno **(Compuesto 128):** Se añadió carbonato de cesio (41,0 mg, 0,126 mmol) de una vez a 2-cloro-1-fluoro-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno (30,0 mg, 0,11 mmol) y 3-fluoro-5-clorofenol (18,0 mg, 0,13 mmol) en NMP (0,5 ml), después se calentó a 50 °C y se agitó durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó directamente en columna de fase inversa (12+M, 14 CV, 30-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 128** (41,6 mg, 0,13 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. LCMS ESI (-) m/z 387 (M-H).

Ejemplo de referencia 129

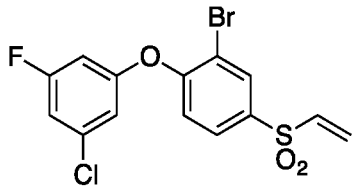


1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(trifluorometil)-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno **(Compuesto 129)**

Etapa A: Preparación de (2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)(trifluorometil)sulfano: A un recipiente de presión equipado con un septo, una barra de agitación y dicloruro de metil viológeno (60 mg, 0,24 mmol, 0,1 equiv.) en atmósfera de Ar se le añadió DMF (3,0 ml), 2-cloro-5-(trifluorometil)bencenotiol (500 mg, 2,4 mmol, 1,0 equiv.) y Et_3N (819 µl, 5,9 mmol, 2,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió después a -78 °C donde se añadió CF_3I (1,38 g, 7,1 mmol) a través de un tubo Tygon equipado con una aguja a lo largo de la pared refrigerada del recipiente (abierta a un burbujeador). El septo se reemplazó rápidamente con un tapón de teflón roscado y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a temperatura ambiente, donde se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se abrió cuidadosamente. Después los contenidos del recipiente se vertieron en agua (10 ml), se extrajeron con Et_2O (5 x 10 ml), se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (25 g SNAP, 14 CV) eluyendo con 5-40 % de EtOAc/hexano proporcionando (2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)(trifluorometil)sulfano (450 mg, 68 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo claro.
Etapa B: Preparación de 1-cloro-4-(trifluorometil)-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno: Se añadió peryodato de sodio (1,03 g, 4,8 mmol, 3,0 equiv.) de una vez a (2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)(trifluorometil)sulfona (450 mg, 1,6 mmol, 1,0 equiv.) y $RuCl_3$ (3,3 mg, 0,02 mmol, 0,01 equiv.) en 1/1/2 MeCN/CCl_4/H_2O (8 ml) a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV) eluyendo con 2-30 % de EtOAc/hexano proporcionando 1-cloro-4-(trifluorometil)-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno (426 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.
Etapa C: Preparación de 1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(trifluorometil)-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno **(Compuesto 129):** Se añadió carbonato potásico (31 mg, 0,221 mmol, 1,5 equiv.) a 1-cloro-4-(trifluorometil)-2-((trifluorometil)sulfonil)benceno (46 mg, 0,147 mmol, 1,0 equiv.) y 3-cloro-5-fluorofenol (32 mg, 0,221 mmol, 1,5 equiv.) en benceno (2,0 ml), después se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación en columna de fase inversa (12+M, 14 CV, 30-100 % de MeCN/agua) proporcionó el **compuesto 129** (39,4 mg, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

LCMS ESI (-) m/z 421 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,39-8,38 (m, 1 H), 7,98-7,95 (m, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,08-7,05 (m, 1 H), 6,95-6,94 (m, 1 H), 6,80-6,77 (m, 1 H).

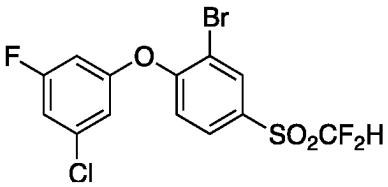
Ejemplo de referencia 130



2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(vinilsulfonil)benceno **(Compuesto 130)**

Etapa A: Preparación de acetato de 2-((3-bromo-4-fluorofenil)tio)etilo: Se añadió bicarbonato de sodio (609 mg, 7,24 mmol, 3,0 equiv.) de una vez a 3-bromo-4-fluorobencenotiol (500 mg, 2,42 mmol, 1,0 equiv.) y acetato de 2-bromoetilo (807 mg, 4,83 mmol, 2,0 equiv.) en 1:1 dioxano/agua (14,0 ml) a temperatura ambiente, después se agitó durante 62 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), se lavó con salmuera (25 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El acetato de 2-((3-bromo-4-fluorofenil)tio)etilo se usó sin purificación en la reacción siguiente.
Etapa B: Preparación de acetato de 2-((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)etilo: Se añadió acetato de 2-((3-bromo-4-fluorofenil)tio)etilo (709 mg, 2,4 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (12,0 ml) gota a gota a Oxone® (3,28 g, 5,3 mmol, 2,2 equiv.) en agua (12,0 ml) mediante un embudo de adición durante 10 minutos, después se agitó 2 horas más. La mezcla de reacción se filtró, se extrajo con MTBE (4 x 25 ml), se lavó con salmuera (25 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (25 g SNAP, 14 CV, 10-100 % de EtOAc/hexano) proporcionando acetato de 2-((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)etilo (530 mg, 67 % en 2 etapas) en forma de un aceite transparente que se solidificó lentamente a un sólido de color blanco después de un periodo de reposo.
Etapa C: Preparación de 2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(vinilsulfonil)benceno **(Compuesto 130):** Se añadió carbonato de cesio (48 mg, 0,15 mmol, 1,2 equiv.) de una vez a acetato de 2-((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)etilo (40 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv.) and 3-cloro-5-fluorofenol (22 mg, 0,15 mmol, 1,2 equiv.) en NMP (0,5 ml), después se calentó a 50 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente sobre gel de sílice de fase inversa (12+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) después gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 7-60 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el **compuesto 130** (9,5 mg, 20 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. LCMS ESI (-) m/z 389 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,18 (d, 1 H), 7,83-7,80 (m, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 6,97-6,94 (m, 1 H), 6,82-6,81 (m, 1 H), 6,70-6,64 (m, 2 H), 6,54-6,50 (m, 1H), 6,13-6,11 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 131

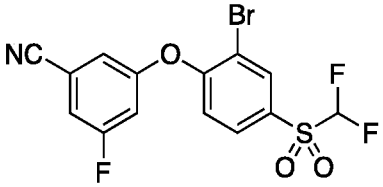


2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((difluorometil)sulfonil)benceno **(Compuesto 131)**

Etapa A: Preparación de (3-bromo-4-fluorofenil)(difluorometil)sulfano: Se añadió (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (2,58 g, 9,66 mmol) de una vez mediante una jeringa a una mezcla desgasificada de 3-bromo-5-fluorobencenotiol (1,00 g, 4,8 mmol) y KOH (5,42 g, 96,6 mmol) en MeCN (24,0 ml) y agua (24,0 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. El baño de refrigeración se retiró inmediatamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con MTBE (4 x 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se usó (3-bromo-4-fluorofenil)(difluorometil)sulfano (1,24 g) directamente en la reacción siguiente. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82-7,80 (m, 1 H), 7,54-7,50 (m, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 6,80 (t, 1H).
Etapa B: Preparación de 2-bromo-1-fluoro-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno: Se añadió peryodato de sodio (2,58 g, 12,06 mmol) de una vez a (3-bromo-4-fluorofenil)(difluorometil)sulfano (1,24 g, 4,83 mmol) y $RuCl_3$ (25 mg, 0,12 mmol) en MeCN (10 ml)/CCl_4 (10 ml)/H_2O (20 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, la torta de filtro se lavó con diclorometano, después se lavó el filtrado orgánico con salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (25 g SNAP, 14 CV, 5-40 % de EtOAc/hexanos) proporcionando 2-bromo-1-fluoro-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno (1,16 g, 83 % de rendimiento en 2 etapas) en forma de un aceite transparente incoloro que se convirtió en un sólido de color blanco después de un periodo de reposo.

Etapa C: Preparación de 2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((difluorometil)sulfonil)benceno **(Compuesto 131):** Se añadió carbonato de cesio (358 mg, 1,1 mmol) de una vez a 2-bromo-4-((difluorometil)sulfonil)-1-fluorobenceno (289 mg, 1,0 mmol) y 3-cloro-5-fluorofenol (161 mg, 1,1 mmol) en NMP (3,0 ml), después se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 horas y 45 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente sobre gel de sílice de fase inversa (25+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 131** (369 mg, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (-) m/z 413 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,26 (d, 1 H), 7,89-7,87 (m, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 7,04-7,00 (m, 1 H), 6,90-6,89 (m, 1 H), 6,75-6,72 (m, 1 H), 6,21 (t, 1 H).

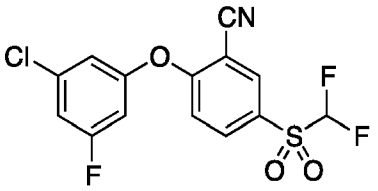
Ejemplo de referencia 132



3-(2-bromo-4-((difluorometil)sulfonil)fenoxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 132)**

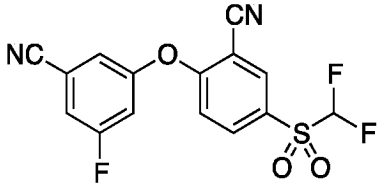
Preparación de 3-(2-bromo-4-((difluorometil)sulfonil)fenoxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 132):** Se añadió carbonato de cesio (76,0 mg, 0,23 mmol) de una vez a 2-bromo-4-((difluorometil)sulfonil)-1-fluorobenceno (61,0 mg, 0,21 mmol) y 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo (32,0 mg, 0,23 mmol) en NMP (0,5 ml), después se calentó a 50 °C y se agitó durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente sobre gel de sílice de fase inversa (12+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 132** (76 mg, 0,19 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (-) m/z 404 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,30 (d, 1 H), 7,95-7,93 (m, 1 H), 7,27-7,25 (m, 1 H), 7,15-7,13 (m, 2 H), 7,06-7,03 (m, 1 H), 6,24 (t, 1 H).

Ejemplo de referencia 133



2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-5-((difluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 133):** Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (15,6 mg, 0,014 mmol) de una vez a $Zn(CN)_2$ (9,5 mg, 0,08 mmol) y 2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((difluorometil)sulfonil)benceno (56,0 mg, 0,14 mmol) en NMP (0,6 ml) en atmósfera de nitrógeno. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno cinco veces. La mezcla de reacción se calentó después a 100 °C durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml), se extrajo con Et_2O (4 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice de fase inversa (12+M, 15-100 % de MeCN/agua, 14 CV) proporcionando el **compuesto 133** (4,6 mg, 0,01 mmol, 9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS ESI (-) m/z 360 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (d, 1 H), 8,15-8,12 (m, 1 H), 7,40-7,37 (m, 1 H), 7,31-7,29 (m, 1 H), 7,22-7,19 (m, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,26 (t, 1 H).

Ejemplo de referencia 134



2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-5-((difluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 134)**

Etapa A: Preparación de 2-fluoro-5-mercaptobenzonitrilo: Se añadió cloruro de 3-ciano-4-fluorobencen-1-sulfonilo (5,00 g, 22,77 mmol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (24,0 ml) gota a gota mediante un embudo de adición durante 20 minutos a una solución enfriada con hielo de PPh_3 (17,91 g, 68,30 mmol, 3,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (24,0 ml) y DMF (1,3 ml), después se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla se diluyó con HCl 1 N (50 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml), después se concentró. Se añadió MTBE (200 ml), el Ph_3PO se eliminó por filtración,

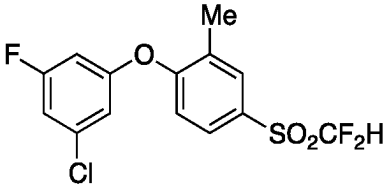
la torta de filtro se aclaró con MTBE (150 ml), y los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron. La purificación sobre gel de sílice (100 g SNAP, 14 CV, 12-80 % de CH_2Cl_2/hexanos) proporcionó 2-fluoro-5-mercaptobenzonitrilo (2,90 g, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido esponjoso de color blanco.

Etapa B: Preparación de 5-((difluorometil)tio)-2-fluorobenzonitrilo: Se añadió (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (1,66 g, 6,2 mmol, 2,0 equiv.) de una vez mediante una jeringa a una mezcla desgasificada de 2-fluoro-5-mercaptobenzonitrilo (475 mg, 3,1 mmol, 1,0 equiv.) y KOH (3,48 g, 62 mmol, 20,0 equiv.) en MeCN (15,0 ml) y agua (15,0 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se retiró inmediatamente del baño de refrigeración y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con MTBE (4 x 20 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El 5-((difluorometil)tio)-2-fluorobenzonitrilo (630 mg) en bruto se usó directamente en la reacción siguiente.

Etapa C: Preparación de 5-((difluorometil)sulfonil)-2-fluorobenzonitrilo: Se añadió peryodato de sodio (1,66 g, 7,8 mmol, 2,5 equiv.) de una vez a 5-((difluorometil)tio)-2-fluorobenzonitrilo (630 mg, 3,1 mmol, 1,0 equiv.) y $RuCl_3$ (16 mg, 0,078 mmol, 0,025 equiv.) en MeCN/CCl_4/agua 1:1:2 (30 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se filtró, se lavó la torta de filtro con CH_2Cl_2 (30 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml), se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró a través de una almohadilla de 3 cm de Florisil® y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 7-60 % de EtOAc/hexano) proporcionando 5-((difluorometil)sulfonil)-2-fluorobenzonitrilo (528 mg, 72 % de rendimiento en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa D: Preparación de 2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-5-((difluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 134):** Se añadió carbonato de cesio (70,0 mg, 0,22 mmol) de una vez a 2-bromo-4-((difluorometil)sulfonil)-1-fluorobenceno (46,0 mg, 0,20 mmol) y 5-((difluorometil)sulfonil)-2-fluorobenzonitrilo (30,0 mg, 0,22 mmol) en NMP (0,5 ml), después se calentó a 50 °C y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente sobre gel de sílice de fase inversa (12+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 134** (44,8 mg, 0,13 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (-) m/z 351 (M-H). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (d, 1 H), 8,15-8,12 (m, 1 H), 7,40-7,37 (m, 1 H), 7,31-7,29 (m, 1 H), 7,22-7,19 (m, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,26 (t, 1 H).

Ejemplo de referencia 135



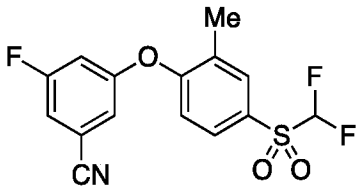
1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(difluorometilsulfonil)-2-metil-benceno **(Compuesto 135)**

Etapa A: Preparación de 4-(difluorometilsulfanil)-1-fluoro-2-metil-benceno: Se añadió dietilfosfonato de bromodifluorometilo (1,88 g, 7,0 mmol) mediante una jeringa a una mezcla desgasificada de 4-fluoro-3-metil-bencenotiol (500,0 mg, 3,5 mmol) e hidróxido potásico (3,95 g, 70,33 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y agua (15 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó inmediatamente a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El 4-(difluorometilsulfanil)-1-fluoro-2-metil-benceno se usó tal cual en la reacción siguiente.

Etapa B: Preparación de 4-(difluorometilsulfonil)-1-fluoro-2-metil-benceno: Se añadió peryodato de sodio (1,51 g, 7,0 mmol) de una vez a 4-(difluorometilsulfanil)-1-fluoro-2-metil-benceno (676 mg, 3,52 mmol) y cloruro de rutenio (III) (18,25 mg, 0,09 mmol) en tetracloruro de carbono (8 ml)/acetonitrilo (8 ml)/agua (16 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se filtró, se diluyó con agua (20 ml), se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío proporcionando 4-(difluorometilsulfonil)-1-fluoro-2-metil-benceno (480 mg, 2,14 mmol, 61 % de rendimiento).

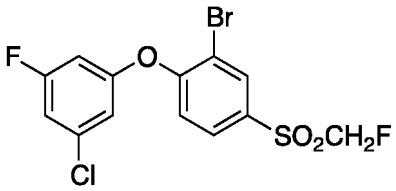
Etapa C: Preparación de 1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(difluorometilsulfonil)-2-metil-benceno **(Compuesto 135):** Se añadió carbonato de cesio (80 mg, 0,25 mmol) de una vez a 4-(difluorometilsulfonil)-1-fluoro-2-metilbenceno (50 mg, 0,22 mmol) y 3-cloro-5-fluoro-fenol (36 mg, 0,25 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (1,0 ml) a temperatura ambiente, después el recipiente de reacción se cerró herméticamente con una tapa roscada. Después se calentó la mezcla de reacción a 50 °C y se continuó la agitación a esta temperatura hasta que se determinó por LC-MS que había finalizado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se purificó directamente en columna de fase inversa (25+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 135** (43,6 mg, 0,12 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. LCMS ESI (-) m/z 349 (M-H). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86 (d, 1 H), 7,80-7,77 (m, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 6,98-6,95 (m, 1 H), 6,84-6,83 (m, 1 H), 6,69-6,65 (m, 1 H), 6,19 (t, 1 H), 2,39 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 136



3-[4-(difluorometilsulfonil)-2-metil-fenoxi]-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 136):** Se añadió carbonato de cesio (8 mg, 0,25 mmol) de una vez a 4-(difluorometilsulfonil)-1-fluoro-2-metil-benceno (50 mg, 0,22 mmol) y 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo (34 mg, 0,25 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (1,0 ml) a temperatura ambiente, después el recipiente de reacción se cerró herméticamente con un tapón roscado. Después se calentó la mezcla de reacción a 50 °C y se continuó la agitación a esta temperatura hasta que se determinó por LC-MS que había finalizado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se purificó directamente en columna de fase inversa (25+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 136** (27 mg, 0,08 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (-) m/z 340 (M-H). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (d, 1 H), 7,85-7,82 (m, 1 H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 7,03-6,98 (m, 1 H), 6,21 (t, 1 H), 2,39 (s, 3 H).

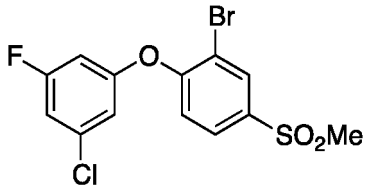
Ejemplo de referencia 137



2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((fluorometil)sulfonil)benceno **(Compuesto 137)**

Etapa A: Preparación de (fluorometil)(4-fluorofenil)sulfano: Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (1,46 ml, 11,1 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (1,8 ml) gota a gota a una solución de 1-fluoro-4-(metilsulfinil)benceno (1,0 g, 6,3 mmol) y $SbCl_3$ (43 mg, 0,190 mmol) en CH_2Cl_2 (32 ml) a -5 °C en atmósfera de nitrógeno, después se agitó durante 14 horas mientras se calentaba gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de $NaHCO_3$ saturado (10 ml), se agitó durante 30 minutos, se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se lavó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (25 g SNAP, 14 CV, 5-50 % de EtOAc/hexano) proporcionando (fluorometil)(4-fluorofenil)sulfano (748 mg, 74 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.
Etapa B: Preparación de 1-fluoro-4-((fluorometil)sulfonil)benceno: Se añadió (fluorometil)(4-fluorofenil)sulfano (748 mg, 4,7 mmol) en MeOH (20,0 ml) gota a gota a una solución enfriada con hielo de Oxone® (6,32 g, 10,3 mmol) en agua (20,0 ml), con agitación vigorosa. Después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó 14 horas más. Los sólidos se eliminaron por filtración, el filtrado se diluyó con salmuera (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó en columna de fase inversa (25+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando 1-fluoro-4-((fluorometil)sulfonil)benceno en forma de un aceite transparente.
Etapa C: Preparación de 2-bromo-1-fluoro-4-((fluorometil)sulfonil)benceno: Se añadió N-bromosuccinimida (228 mg, 1,28 mmol) en dos porciones iguales durante 30 minutos a 1-fluoro-4-((fluorometil)sulfonil)benceno (205 mg, 1,07 mmol) en H_2SO_4 (1,2 ml) a temperatura ambiente, después se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo, se extrajo con diclorometano (4 x 10 ml), se lavó con NaOH 3 N (10 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó en columna de fase inversa (25+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando 2-bromo-1-fluoro-4-((fluorometil)sulfonil)benceno (217 mg, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.
Etapa D: Preparación de 2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((fluorometil)sulfonil)benceno **(Compuesto 137)**: Se añadió carbonato de cesio (47 mg, 0,144 mmol) a 2-bromo-1-fluoro-4-((fluorometil)sulfonil)benceno (30 mg, 0,11 mmol) y 3-cloro-5-fluorofenol (21 mg, 0,144 mmol) en NMP (0,5 ml), después se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se purificó en columna de fase inversa (12+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionó el **compuesto 137** (31,7 mg, 72 % de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 395 (M-H). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,25 (d, 1 H), 7,89-7,86 (m, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 7,00-6,97 (m, 1 H), 6,87-6,86 (m, 1 H), 6,72-6,69 (m, 1 H), 5,17 (d, 2 H).

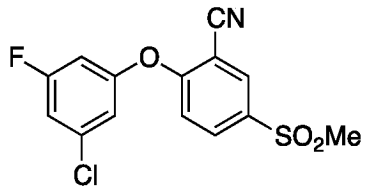
Ejemplo de referencia 138



2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(metilsulfonil)benceno **(Compuesto 138)**

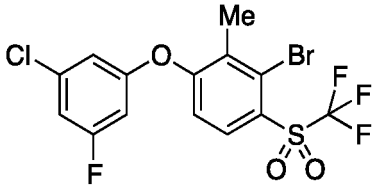
Etapa A: Preparación de 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno: Se añadió N-bromosuccinimida (579 mg, 3,25 mmol, 1,1 equiv.) en dos porciones iguales durante 30 minutos a temperatura ambiente a 1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno (515 mg, 2,96 mmol) en H_2SO_4 concentrado (3,0 ml) y se agitó durante 6 horas. La mezcla se vertió cuidadosamente sobre hielo y agua (10 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 15 ml), se lavó con NaOH 3 N (10 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 6-50 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno (530 mg, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.
Etapa B: Preparación de 2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(metilsulfonil)benceno **(Compuesto 138)**: Se añadió carbonato de cesio (176 mg, 0,54 mmol) a 2-bromo-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno (114 mg, 0,45 mmol) y 3-cloro-5-fluorofenol (79 mg, 0,54 mmol) en NMP (2,0 ml), después se calentó a 50 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción en bruto se purificó en fase inversa de gel de sílice (25+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 138** (113 mg, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (-) m/z 377 (M-H).

Ejemplo de referencia 139



2-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-5-(metilsulfonil)benzonitrilo (**Compuesto 139**): Se añadió cianuro de cobre (I) (11 mg, 0,126 mmol) de una vez a una solución de 2-bromo-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(metilsulfonil)benceno (40 mg, 0,105 mmol) en NMP (0,4 ml) en un recipiente de microondas, se cerró herméticamente, después se calentó a 190 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se purificó directamente en columna de fase inversa (12+M, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionó el **compuesto 139** (9 mg, 25 % de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 370 ($M+HCO_2^-$), RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29-8,28 (m, 1 H), 8,09-8,06 (m, 1 H), 7,10-7,06 (m, 2 H), 6,97-6,96 (m, 1 H), 6,83-6,79 (m, 1 H), 3,10 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 140



3-bromo-1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)benceno (**Compuesto 140)**

Etapa A: Preparación de cloruro de 2,4-dibromo-3-metil-bencenosulfonilo: Se añadió 1,3-dibromo-2-metil-benceno (5,5 ml, 40 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición durante 10 minutos a ácido sulfuroclorhídrico (10 ml, 150 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, después se calentó a 40 °C y se agitó durante 2 horas más. La mezcla se vertió cuidadosamente en agua/hielo (250 ml) y se recogió un sólido de color blanquecino por filtración, se lavó con agua después se secó al vacío. El cloruro de 2,4-dibromo-3-metil-bencenosulfonilo (13,3 g, 91%) se usó sin más purificación.
Etapa B: Preparación de 2,4-dibromo-3-metil-bencenotiol: Se añadió una solución de cloruro de 2,4-dibromo-3-metil-bencenosulfonilo (5 g, 14,4 mmol) en diclorometano (20 ml) gota a gota durante 20 minutos a una solución enfriada en hielo de trifenilfosfina (8,28 g, 31,57 mmol) en diclorometano (20 ml) y DMF (1,2 ml). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se inactivó con HCl 1 N (30 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. Se eliminó el Ph_3PO mediante agitación del producto en bruto en MTBE (100 ml) y después se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (50 g SNAP, 14 CV, 0-20 % de

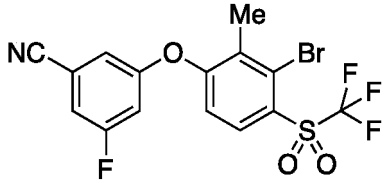
EtOAc/hexanos) proporcionando 2,4-dibromo-3-metil-bencenotiol (1,7 g, 5,7 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa C: Preparación de 1,3-dibromo-2-metil-4-(trifluorometilsulfanil)benceno: Se condensó yoduro de trifluorometilo (1,77 g, 9,0 mmol) en una solución desgasificada de 2,4-dibromo-3-metil-bencenotiol (850 mg, 3,0 mmol), trietilamina (1,05 ml, 7,5 mmol) y dicloruro de metil viológeno hidrato (77,5 mg, 0,3 mmol) en DMF (8,2 ml) a -78 °C en un recipiente de presión a través de un septo abierto a un burbujeador. El recipiente de reacción rápidamente se cerró de forma hermética con un tapón de teflón hermético y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se diluyó con Et_2O (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (20 ml), la fase acuosa se extrajo de nuevo con Et_2O (3 x 30 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se usó 1,3-dibromo-2-metil-4-(trifluorometilsulfanil)benceno en bruto sin más purificación en la reacción siguiente.

Etapa D: Preparación de 1,3-dibromo-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)benceno: Se añadió peryodato de sodio (1,34 g, 6,3 mmol) de una vez a 1,3-dibromo-2-metil-4-(trifluorometilsulfanil)benceno (1 g, 2,9 mmol) y cloruro de rutenio (III) (14,8 mg, 0,07 mmol) en acetonitrilo (7 ml)/tetracloruro de carbono (7 ml)/agua (14 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se filtró, se diluyó con agua (20 ml), se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío proporcionando 1,3-dibromo-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)benceno (660 mg, 1,7 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

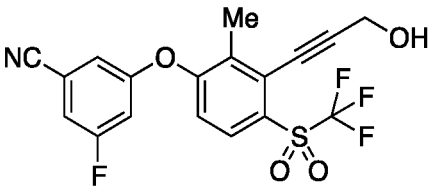
Etapa E: Preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)benceno **(Compuesto 140):** Se añadió hidrogenocarbonato de cesio (183 mg, 0,94 mmol) de una vez a 1,3-dibromo-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)benceno (328 mg, 0,86 mmol) y 3-cloro-5-fluoro-fenol (138 mg, 0,94 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (3,5 ml) a temperatura ambiente, después el recipiente de reacción se cerró herméticamente con un tapón roscado. Después se calentó la mezcla de reacción a 50 °C y se continuó la agitación a esta temperatura hasta que se determinó por LC-MS que había finalizado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se purificó directamente en columna de fase inversa (25+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 140** (140 mg, 0,3 mmol, 35 % de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 445 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,07 (d, 1 H), 7,03-7,00 (m, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 6,87-6,86 (m, 1 H), 6,72-6,68 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 141



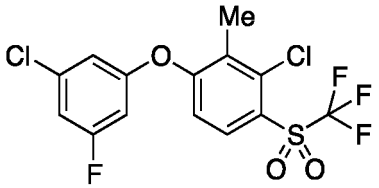
3-[3-bromo-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)fenoxi]-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 141):** Se añadió carbonato de cesio (51,2 mg, 0,16 mmol) de una vez a 1,3-dibromo-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)benceno (100,0 mg, 0,26 mmol) y 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo (35,9 mg, 0,26 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (1,0 ml) a temperatura ambiente, después el recipiente de reacción se cerró herméticamente con un tapón roscado. Después la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se continuó agitando a esta temperatura hasta que la LC-MS determinó que había finalizado (20 horas). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se purificó directamente en columna de fase inversa (25+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 141** (71 mg, 0,15 mmol, 59 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS ESI (+) m/z 438 (M+H).

Ejemplo de referencia 142



3-fluoro-5-[3-(3-hidroxiprop-1-inil)-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)fenoxi]benzonitrilo **(Compuesto 142):** Se añadieron yoduro de cobre (I) (4,4 mg, 0,02 mmol) y trifenilfosfano de dicloropaladio (8,2 mg, 0,01 mmol) a una mezcla desgasificada de 3-[3-bromo-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)fenoxi]-5-fluorobenzonitrilo (51 mg, 0,12 mmol), trietilamina (0,16 ml, 1,16 mmol) y alcohol propargílico (0,02 ml, 0,30 mmol) en DMF (0,90 ml) en una corriente de nitrógeno. El septo se reemplazó rápidamente con un tapón de engarce y se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó después a 100 °C durante 20 horas. El producto en bruto se purificó directamente sobre gel de sílice de fase inversa (12+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 142** (4,7 mg, 0,01 mmol, 10 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. LCMS ESI (-) m/z 412 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (d, 1 H), 7,26-7,23 (m, 1 H), 7,12-7,11 (m, 1 H), 7,03-6,99 (m, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 4,62 (d, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 1,96-1,91 (m, 1 H).

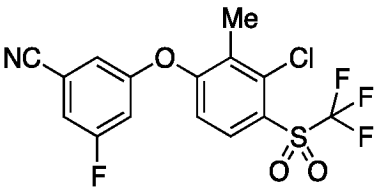
Ejemplo de referencia 143



3-cloro-1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)benceno (**Compuesto 143)**

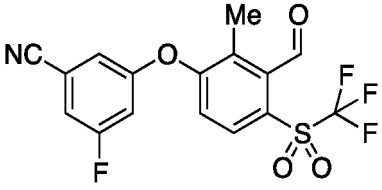
Etapa A: Preparación de 1,3-dicloro-2-metil-4-(trifluorometilsulfanil)benceno: Se condensó yoduro de trimetilo (3,6 g, 18,3 mmol) en una solución desgasificada de 2,4-dicloro-3-metil-bencenotiol (1,18 g, 6,1 mmol), trietilamina (2,1 ml, 15,3 mmol) y dicloruro de metil viológeno hidrato (157 mg, 0,6 mmol) en DMF (8,2 ml) a -78 °C en un recipiente de presión. El recipiente de reacción rápidamente se cerró de forma hermética con un tapón de teflón hermético y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se diluyó con Et_2O (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ (20 ml) saturado, la capa acuosa se extrajo de nuevo con Et_2O (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. Se usó 1,3-dicloro-2-metil-4-(trifluorometilsulfanil)benceno (1,59 g, 6,1 mmol, 99,6 % de rendimiento) sin más purificación en la reacción siguiente, suponiendo un rendimiento cuantitativo.
Etapa B: Preparación de 1,3-dicloro-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)benceno: Se añadió peryodato de sodio (3,26 g, 15,2 mmol) de una vez a 1,3-dicloro-2-metil-4-(trifluorometilsulfanil)benceno (1,59 g, 6,1 mmol) y cloruro de rutenio (III) (31,6 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (15 ml)/tetracloruro de carbono (15 ml)/agua (30 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua (20 ml), se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío proporcionando 1,3-dicloro-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)benceno (1,2 g, 4,1 mmol, 67 % de rendimiento en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.
Etapa C: Preparación de 3-cloro-1-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)benceno **(Compuesto 143):** Se añadió carbonato de sodio (71 mg, 0,22 mmol) de una vez a una solución de 1,3-dicloro-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)benceno (70 mg, 0,24 mmol) y 3-cloro-5-fluoro-fenol (32 mg, 0,22 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (1 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos, se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente sobre gel de sílice de fase inversa (25+M, 14 CV, 30-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 143** (67 mg, 0,16 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (-) m/z 401 (M-H). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03 (d, 1 H), 7,03-7,00 (m, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 6,88-6,86 (m, 1 H), 6,72-6,69 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 144



3-fluoro-5-[3-cloro-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)fenoxi]benzonitrilo **(Compuesto 144):** Se añadió carbonato de cesio (71 mg, 0,22 mmol) de una vez a una solución de 1,3-dicloro-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)benceno (70 mg, 0,24 mmol) y 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo (30 mg, 0,22 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (1 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos, se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente en columna de fase inversa (25+M, 14 CV, 30-100 % de MeCN/agua) proporcionando un producto ligeramente impuro que se purificó de nuevo sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 2-26 % de EtOAc/hexano) proporcionando el **compuesto 144** (33 mg, 0,08 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (-) m/z 392 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (m, 1 H), 7,29-7,26 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,05-7,02 (m, 1 H), 6,94-6,91 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H).

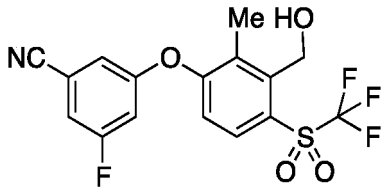
Ejemplo de referencia 145



3-fluoro-5-[3-formil-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)fenoxi]benzonitrilo **(Compuesto 145)**

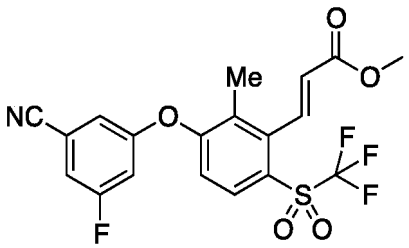
Etapa A: Preparación de 3-fluoro-5-[2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)-3-vinil-fenoxi]benzonitrilo: Se añadió tributil(vinil)estannano (300 µl, 1,0 mmol) a una mezcla desgasificada de 3-[3-cloro-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)fenoxi]-5-fluorobenzonitrilo (250 mg, 0,63 mmol) y bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (45 mg, 0,06 mmol) en DMF (3,6 ml) a temperatura ambiente. Después se vació el recipiente de microondas y de volvió a llenar con nitrógeno tres veces. El septo se reemplazó rápidamente con un tapón de engarce, se cerró herméticamente, después la reacción se calentó a 160 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. Una vez enfriado a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (5 ml) y KF saturado (10 ml) seguido de agitación durante 30 minutos. La capa acuosa se extrajo con MTBE (3x10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 2-50 % de EtOAc/hexano) proporcionando 3-fluoro-5-[2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)-3-vinil-fenoxi]benzonitrilo (179 mg, 0,46 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente incoloro.
Etapa B: Preparación de 3-fluoro-5-[3-formil-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)fenoxi]benzonitrilo **(Compuesto 145):** Se añadió tetraoxoosmio (0,07 ml, 0,01 mmol) gota a gota mediante una jeringa a 3-fluoro-5-[2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)-3-vinil-fenoxi]benzonitrilo (85 mg, 0,22 mmol) y peryodato sódico (142 mg, 0,66 mmol) en tetrahidrofurano (0,9 ml) y agua (0,3 ml) a temperatura ambiente, después se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (5 ml), se extrajo con EtOAc (3x10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se purificó sobre gel de sílice (25 g SNAP, 14 CV, % de EtOAc/hexano) proporcionando el **compuesto 145** (50 mg, 0,13 mmol, 59 % de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 386 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,62 (s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,30-7,27 (m, 1 H), 7,16-7,15 (m, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,07-7,03 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 146



3-fluoro-5-[3-(hidroximetil)-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)fenoxi]benzonitrilo **(Compuesto 146):** Se añadió borohidruro sódico (2 mg, 0,05 mmol) de una vez a 3-fluoro-5-[3-formil-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)fenoxi]benzonitrilo en bruto (5 mg, 0,01 mmol) en metanol (0,4 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 minutos. La reacción se interrumpió con 1 gota de HCl 1 N, se diluyó con agua (5 ml), se extrajo con EtOAc (3x5 ml), se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (EtOAc al 25 %/hexano) proporcionando el **compuesto 146** (2 mg, 0,005 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. LCMS ESI (-) m/z 434 ($M+HCO_2^-$); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, 1 H), 7,26-7,23 (m, 1 H), 7,12-7,11 (m, 1 H), 7,03-6,99 (m, 2 H), 4,99 (d, 2 H), 2,50 (s, 3 H).

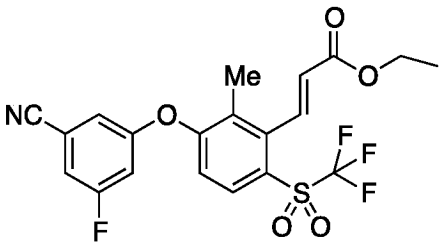
Ejemplo de referencia 147



(*E*)-3-[3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]prop-2-enoato de metilo **(Compuesto 147):** Se añadieron trietilamina (0,06 ml, 0,45 mmol) y DMF (1 ml) a 3-[3-bromo-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)fenoxi]-5-fluoro-benzonitrilo (65 mg, 0,15 mmol) en un recipiente de reacción equipado con una barra de agitación, después se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Se añadieron prop-2-enoato de metilo (0,07 ml, 0,74 mmol) y dímero di-µ-clorobis[5-hidroxi-2-[1-(hidroxiimino)etil)fenil]-paladio (8,7 mg, 0,01 mmol). El septo se reemplazó rápidamente con un tapón de engarce y se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una frita y se purificó directamente sobre gel de sílice de fase inversa (25+M, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 147** (38 mg, 0,08 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. LCMS ESI (-) m/z 442 (M-H). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,28-7,25 (m, 1 H), 7,16-7,15 (m, 1 H), 7,07-7,05 (m, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 6,03 (d, 1 H), 3,85 (s, 3

H), 2,34 (s, 3 H).

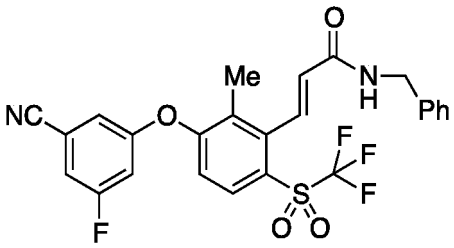
Ejemplo de referencia 148



(*E*)-3-(3-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-metil-6-((trifluorometil)sulfonil)fenil)acrilato de etilo **(Compuesto 148)**

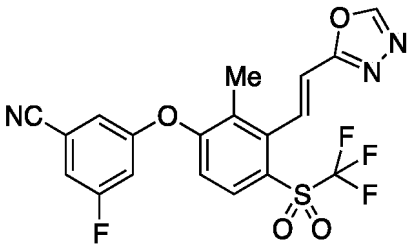
Etapa A: Preparación de ácido (*E*)-3-[3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]prop-2-enoico: Se añadió hidróxido de litio monohidrato (66,31 mg, 1,58 mmol) de una vez a (*E*)-3-[3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]prop-2-enoato de metilo (140 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente, después se agitó durante 2 horas. La reacción se interrumpió con HCl 1 N (1 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Se usó ácido (*E*)-3-[3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]prop-2-enoico (120 mg, 0,28 mmol, 88 % de rendimiento)sin más purificación.
Etapa B: Preparación de (*E*)-3-(3-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-metil-6-((trifluorometil)sulfonil)fenil)acrilato de etilo **(Compuesto 148):** Se añadió *N*-óxido de hexafluorofosfato de [(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-[4,5-b]piridin-1-ilmetilen]-*N*-metilmetanaminio, (HATU) (14,7 mg, 0,04 mmol) de una vez a ácido (*E*)-3-[3-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-metil-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]prop-2-enoico (11 mg, 0,03 mmol), N,N-diisopropiletilamina (6,6 mg, 0,05 mmol) y etanol (5,9 mg, 0,13 mmol) en DMF (0,20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, después se purificó directamente en columna de fase inversa (12+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 148** (6,7 mg, 0,015 mmol, 57 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS ESI (+) m/z 458 (M+H). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,28-7,25 (m, 1 H), 7,16-7,15 (m, 1 H), 7,07-7,03 (m, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 6,02 (d, 1 H), 4,31 (c, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,36 (t, 3 H).

Ejemplo de referencia 149



(*E*)-N-bencil-3-(3-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-metil-6-((trifluorometil)sulfonil)fenil)acrilamida **(Compuesto 149):** Se añadió *N*-óxido de hexafluorofosfato de [(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilen]-*N*-metilmetanaminio (HATU, 13,3 mg, 0,03 mmol) de una vez a ácido (*E*)-3-[3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]prop-2-enoico (10 mg, 0,02 mmol), N,N-diisopropiletilamina (6 mg, 0,05 mmol) y bencilamina (5 mg, 0,05 mmol) en DMF (0,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 13 horas. El producto en bruto se purificó directamente en columna de fase inversa (12+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 149** (5,1 mg, 0,01 mmol, 42 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 519 (M+H). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,39-7,29 (m, 5 H), 7,27-7,24 (m, 1 H), 7,14-7,13 (m, 1 H), 7,06-7,03 (m, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 6,06-6,02 (m, 2 H), 4,60 (d, 2 H), 2,33 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 150

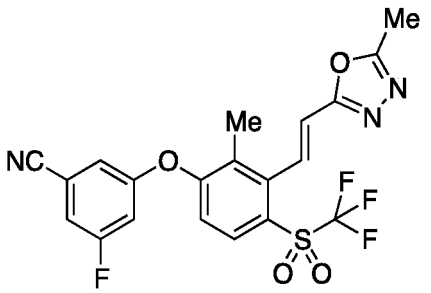


3-fluoro-5-[2-metil-3-[(*E*)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)vinil]-4-(trifluorometilsulfonil)fenoxi]benzonitrilo **(Compuesto 150)**

Etapa A: Preparación de (*E*)-3-[3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]prop-2-enehidrazida: Se añadió cloroformiato de isobutilo (17 µl, 0,13 mmol) gota a gota a ácido (*E*)-3-[3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]prop-2-enoico (50 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (49 µl, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (1,2 ml) a 0 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió hidrazina monohidrato (28,25 µl, 0,5800 mmol) a 0 °C y se agitó 2 horas más. La reacción se diluyó con agua (2 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró, después se usó el producto en bruto sin más purificación.

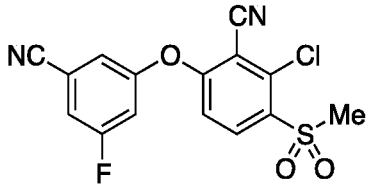
Etapa B: Preparación de 3-fluoro-5-[2-metil-3-[(*E*)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)vinil]-4-(trifluorometilsulfonil)fenoxi]benzonitrilo **(Compuesto 150):** Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (2 mg, 0,01 mmol) a una solución bien agitada de (*E*)-3-[3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]prop-2-enehidrazida (23 mg, 0,05 mmol) en ortoformiato de trietilo (460 µl, 3,0 mmol) seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a 90 °C hasta su finalización según determinó la LC-MS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente después se concentró al vacío. Después se purificó la mezcla de reacción directamente sobre gel de sílice de fase inversa (12+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 150** (21 mg, 0,05 mmol, 89 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 454 (M+H). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,47 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,31-7,27 (m, 1 H), 7,19-7,18 (m, 1 H), 7,10-7,07 (m, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 151



3-fluoro-5-[2-metil-3-[(£)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)vinil)-4-(trifluorometilsulfonil)fenoxi]benzonitrilo **(Compuesto 151):** Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,7 mg, 0,01 mmol) a una solución bien agitada de (*E*)-3-[3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]prop-2-enehidrazida (20 mg, 0,05 mmol) en ortoacetato de trietilo (400 µl, 2,2 mmol) seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a 90 °C hasta que se completó según se determinó por LC-MS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente después se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre gel de sílice de fase inversa (12+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 151** (1,3 mg, 0,003 mmol, 6 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 468 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,30-7,27 (m, 1 H), 7,18-7,17 (m, 1 H), 7,09-7,05 (m, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 152



2-cloro-6-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 152)**

Etapa A: Preparación de cloruro de 3-bromo-2,4-dicloro-bencenosulfonilo: Se añadió 2-bromo-1,3-dicloro-benceno

(5,0 g, 22,1 mmol) a ácido sulfuroclorhídrico (6,68 ml, 66 mmol) lentamente. Después de la adición, la mezcla se agitó a 82 °C durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se añadió lentamente a agua helada (200 ml) con agitación vigorosa. El sólido que se formó se recogió por filtración y se secó para dar cloruro de 3-bromo-2,4-dicloro-bencenosulfonilo (5,9 g, 18,2 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido.

Etapa B: Preparación de 3-bromo-2,4-dicloro-bencenotiol: Se añadió cloruro de 3-bromo-2,4-dicloro-bencenosulfonilo (24,3 g, 74,9 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) a trifenilfosfina (58,94 g, 225 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) y N,N-dimetilformamida (5,8 ml, 75 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadieron ácido clorhídrico (1 N, 80 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en MTBE/hexano 1:5 (200 ml) y se agitó durante 30 minutos. El sólido se eliminó por filtración y se lavó con 100 ml de hexano/MTBE 1:5. El filtrado se extrajo con solución 1 N de carbonato potásico (3x50 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con MTBE (2x50 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH~5 y se extrajo con MTBE (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/ CH_2Cl_2 1:1 para dar 3-bromo-2,4-dicloro-bencenotiol (17,6 g, 68 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido.

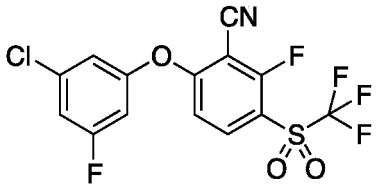
Etapa C: Preparación de 2-bromo-1,3-dicloro-4-metilsulfanil-benceno: Se añadió yodometano (1,45 ml, 23,3 mmol) a una mezcla de 3-bromo-2,4-dicloro-bencenotiol (2,0 g, 7,8 mmol) y carbonato potásico (2,14 g, 15,5 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 1:1 para dar 2-bromo-1,3-dicloro-4-metilsulfanil-benceno (2,08 g, 7,6 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido.

Etapa D: Preparación de 2,6-dicloro-3-metilsulfanil-benzonitrilo: Una mezcla de 2-bromo-1,3-dicloro-4-metilsulfanil-benceno (2,08 g, 7,7 mmol) y cianuro de cobre (I) (0,82 g, 9,2 mmol) en NMP (14 ml) se agitó a 190 °C en un microondas durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua (30 ml) y MTBE (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 15:1 para dar 2,6-dicloro-3-metilsulfanil-benzonitrilo (1,2 g, 5,5 mmol, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido.

Etapa E: Preparación de 2,6-dicloro-3-metilsulfonil-benzonitrilo: Se añadió peryodato de sodio (1,87 g, 8,7 mmol) a 2,6-dicloro-3-metilsulfanil-benzonitrilo (0,76 g, 3,5 mmol) y cloruro de rutenio (III) (0,02 g, 0,09 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (10 ml), tetracloruro de carbono (10 ml) y agua (22 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y se lavó con MTBE (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 15:1 para dar 2,6-dicloro-3-metilsulfonil-benzonitrilo (0,3 g, 1,2 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un sólido.

Etapa F: Preparación de 2-cloro-6-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 152):** Se añadió una solución de 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo (27,41 mg, 0,2 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (0,5 ml) gota a gota a una mezcla enfriada con hielo de 2,6-dicloro-3-metilsulfonil-benzonitrilo (50,0 mg, 0,2 mmol) y carbonato de cesio (39 mg, 0,12 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante dos horas, después se calentó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se purificó directamente sobre gel de sílice de fase inversa (25+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 152** (38 mg, 0,1 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (-) m/z 349 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (d, 1 H), 7,38-7,35 (m, 1 H), 7,26-7,25 (m, 1 H), 7,18-7,15 (m, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 3,30 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 153



6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 153)**

Etapa A: Preparación de 3-bromo-2,6-difluorobenzonitrilo: Se trató una solución de 2,6-difluorobenzonitrilo (5,0 g, 36 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (25 ml) con NBS (7,0 g, 29,5 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió hielo (aproximadamente 100 g) a la mezcla de reacción. Después de derretirse, la mezcla se extrajo con MTBE (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo de 5:1 a 1:2 para dar tanto 3-bromo-2,6-

difluorobenzonitrilo (5,5 g, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido como 3-bromo-2,6-difluorobenzamida (2,1 g, 25 %) en forma de un sólido.

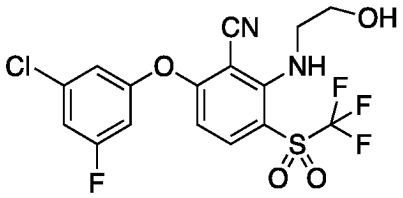
Etapa B: Preparación de 2,6-difluoro-3-mercaptobenzonitrilo: Una mezcla de 3-bromo-2,6-difluorobenzonitrilo (4,4 g, 20 mmol), etanotioato de potasio (2,88 g, 25 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,555 g, 0,61 mmol) y Xantphos (0,70 g, 1,2 mmol) en p-dioxano (30 ml) se agitó a 102 °C durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, Se añadió hidróxido de amonio acuoso al 28 % (12,3 g, 202 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua (50 ml) y MTBE/hexanos 2:1 (200 ml). La capa acuosa se separó, se acidificó con HCl 1 N a pH~5 y se extrajo con MTBE (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/CH_2Cl_2 3:1 para dar 2,6-difluoro-3-mercaptobenzonitrilo (0,74 g, 21%) en forma de un sólido.

Etapa C: Preparación de 2,6-difluoro-3-((trifluorometil)tio)benzonitrilo: Se condensó trifluorometilyoduro (2,29 g, 11,7 mmol) en una solución desgasificada de 2,6-difluoro-3-mercaptobenzonitrilo (0,50 g, 2,9 mmol), dicloruro de metil viológeno (75 mg, 0,29 mmol) y Et_3N (1,0 ml, 7,3 mmol) en DMF (4,0 ml) a -78 °C en un tubo cerrado herméticamente. El septo se reemplazó rápidamente con un tapón de teflón roscado y se cerró herméticamente. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 60 horas. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se abrió cuidadosamente, se vertió en salmuera (10 ml), se extrajo con Et_2O (5 x 20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró a través de una almohadilla de 4 cm de Florisil® y se concentró al vacío. El 2,6-difluoro-3-((trifluorometil)tio)benzonitrilo (698 mg) en bruto se usó sin purificación en la reacción siguiente.

Etapa D: Preparación de 2,6-difluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo: Se añadió peryodato de sodio (1,56 g, 7,3 mmol) de una vez a 2,6-difluoro-3-((trifluorometil)tio)benzonitrilo en bruto (698 mg, 2,92 mmol) y $RuCl_3$ (15 mg, 0,073 mmol) en MeCN (7 ml)/CCl_4 (7 ml)/agua (14 ml) a temperatura ambiente, después se agitó vigorosamente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 25 ml), se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (25 g SNAP, 14 CV, 20-60% de EtOAc/hexanos) proporcionó 2,6-difluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo (560 mg, 71 % de rendimiento en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.

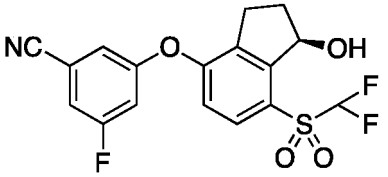
Etapa E: Preparación de 6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo (**Compuesto 153):** Se añadió bicarbonato de sodio (17 mg, 0,2 mmol) de una vez a 3-cloro-5-fluorofenol (15 mg, 0,1 mmol) y 2,6-difluoro-3-((trifluorometil)sulfonil)benzonitrilo (27,6 mg, 0,1 mmol) en MeCN (0,5 ml), después se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se calentó a 50 °C y se agitó durante 7 horas más. La mezcla se concentró, después se purificó sobre gel de sílice de fase inversa (12+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando el **compuesto 153** (14 mg, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (-) m/z 396 (M-H). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,09-7,05 (m, 1 H), 6,94-6,92 (m, 1 H), 6,80-6,77 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 154



6-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-(2-hidroxietilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzonitrilo (**Compuesto 154):** A 6-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-(trifluorometilsulfonil)benzonitrilo (30 mg, 0,08 mmol) en un recipiente de reacción se le añadió etanolamina (20 mg, 0,33 mmol) seguido de THF (100 µl). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, después la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por TLC preparativa eluyendo con Et_2O al 80 %/hexano proporcionando el **compuesto 154** (12 mg, 0,026 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS ESI (-) m/z 437 (M-H). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,44-7,40 (m, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 6,91-6,88 (m, 1 H), 6,74-6,73 (m, 1 H), 6,62-6,58 (m, 1 H), 3,95-3,91 (m, 2 H), 3,44-3,40 (m, 2 H), 1,71-1,69 (m, 1 H).

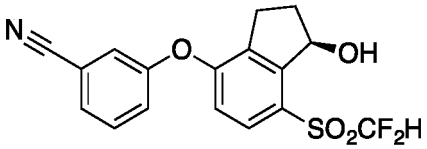
Ejemplo 155



Preparación de 3-[(1*R*)-7-(difluorometilsulfonil)-1-hidroxi-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (**Compuesto 155):**

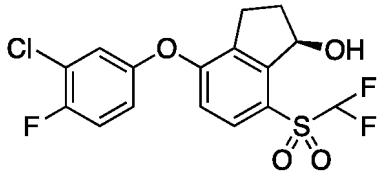
Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo 1** usando 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo en lugar de 3-cloro-5-fluorofenol en la etapa G. Se determinó que el *ee* era del 98 % mediante análisis de RMN ^{19}F del éster de Mosher correspondiente. LCMS ESI (-) m/z 428 ($M+HCO_2^-$). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (d, 1 H), 7,26-7,24 (m, 1 H), 7,17-7,15 (m, 1 H), 7,06-7,03 (m, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 6,37 (t, 3 H), 5,68-5,65 (m, 1 H), 3,20-3,11 (m, 2 H), 2,94-2,87 (m, 1 H), 2,51-2,41 (m, 1 H), 2,31-2,25 (m, 1 H).

Ejemplo 156



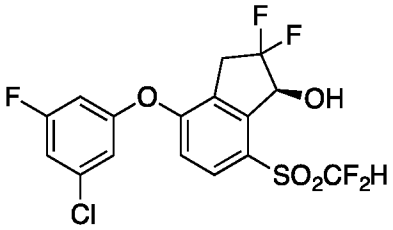
3-[(1*R*)-7-(difluorometilsulfonil)-1-hidroxi-indan-4-il]oxibenzonitrilo (**Compuesto 156):** Preparado de forma similar a la descrita en el ejemplo 1 usando 3-hidroxibenzonitrilo en lugar de 3-cloro-5-fluoro-fenol en la etapa G. Se determinó que el *ee* era del 98 % mediante análisis de RMN ^{19}F del éster de Mosher correspondiente. LCMS ESI (-) m/z 410 ($M+HCO_2^-$); RMN ^1H- (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80 (d, 1 H), 7,56-7,54 (m, 2 H), 7,39-7,30 (m, 2 H), 6,88-6,84 (m, 1 H), 6,38 (t, 1 H), 5,68-5,66 (m, 1 H), 3,22-3,13 (m, 2 H), 2,98-2,90 (m, 1 H), 2,50-2,41 (m, 1 H), 2,32-2,22 (m, 1 H).

Ejemplo 157



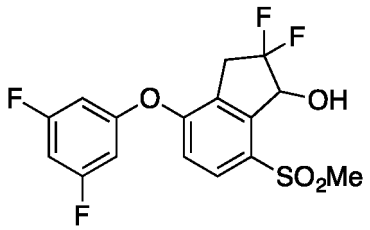
(1*R*)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-7-(difluorometilsulfonil)indan-1-ol (**Compuesto 157):** Preparado de forma similar a la descrita en el ejemplo 1 usando 3-cloro-4-fluorofenol en lugar de 3-cloro-5-fluoro-fenol en la Etapa G. Se determinó que el *ee* era del 98% mediante análisis de RMN ^{19}F del éster de Mosher correspondiente. LCMS ESI (-) 437 ($M+HCO2^-$).

Ejemplo 158



(1*S*)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-(difluorometilsulfonil)-2,2-difluoro-indan-1-ol (**Compuesto 158):** Se añadió una solución enfriada en hielo de RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (0,51 mg, 0,08 mmol) en CH_2Cl_2 (0,20 ml) mediante una jeringa a una solución enfriada con hielo de 4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-(difluorometilsulfonil)-2,2-difluoro-indan-1-ona (17 mg, 0,04 mmol), trietilamina (11 µl, 0,08 mmol) y ácido fórmico (4,5 µl, 0,12 mmol) en CH_2Cl_2 (0,20 ml). Después se colocó el recipiente de reacción en un refrigerador a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se purificó directamente sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 5-50 % de EtOAc/hexano) proporcionando el **compuesto 158** (8 mg, 0,02 mmol, 46 % de rendimiento). Se determinó que el *ee* era del 91 % mediante análisis de RMN ^{19}F del éster de Mosher correspondiente. LCMS ESI (-) 473 ($M+HCO2^-$). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,90 (d, 1 H), 7,06-7,03 (m, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,94-6,93 (m, 1 H), 6,78-6,75 (m, 1 H), 6,43 (t, 1 H), 5,52-5,48 (m, 1 H), 3,64-3,43 (m, 2 H), 3,29 (s, 1 H).

Ejemplo 159



4-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 159)**

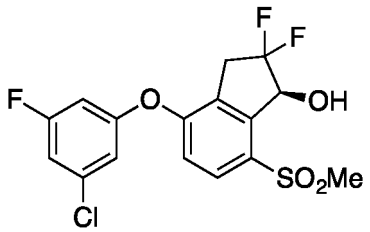
Etapa A: Preparación de 4-fluoro-7-(metiltio)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Una mezcla en agitación de S-(7-fluoro-3-oxoindan-4-il)-*N,N*-dimetilcarbamotioato (50 g, 199 mmol), 95% etanol (690 ml) y solución 3 N de NaOH (398 ml, 1,6 mol) se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió yodometano (16 ml, 259 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se concentró a presión reducida para eliminar el EtOH. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS ESI (+) m/z 197 (M+H).

Etapa B: Preparación de 4-fluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Una solución de Oxone® (117 g, 191 mmol) en agua (580 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de 4-fluoro-7-(metiltio)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (en bruto de la etapa A, 17 g, 86,6 mmol) en metanol (580 ml) a temperatura ambiente. La temperatura aumentó ligeramente durante la adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Los sólidos residuales se eliminaron por filtración y se lavaron con EtOAc. Los extractos orgánicos se eliminaron del filtrado al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (3 x), se lavó con salmuera y se secó. La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (2 x). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El sólido resultante se trituró con EtOAc/hexano (1:5) para dar 4-fluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona en forma de un sólido de color blanco (16,8 g). Las aguas madre se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-80 % de EtOAc en hexano) para proporcionar más 4-fluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2,30 g, combinado 19,1 g, 96 %). LCMS ESI (+) m/z 229 (M+H).

Etapa C: Preparación de 4-fluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano]: Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (4,8 ml, 26,6 mmol) gota a gota a una solución de 4-fluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (19,1 g, 83,6 mmol) y trimetil(2-trimetilsililoxietoxi)silano (28,5 ml, 116 mmol) en diclorometano (310 ml) que se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 6 horas, la reacción se interrumpió con trietilamina (46,6 ml, 334 mmol) y se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. Se añadió diclorometano al residuo, lo que provocó que se formara un sólido. El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con diclorometano al 50 %/hexanos y se secó al aire para proporcionar 4-fluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] (9,95 g). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-60 % de EtOAc/hexano) para dar más 4-fluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] (4,58 g, combinado 14,5 g, 64 %). LCMS ESI (+) m/z 273 (M+H).

Etapa D: Preparación de 4-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 159):** Se añadió borohidruro sódico (3,03 mg, 0,08 mmol) de una vez a 4-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ona (15,0 mg, 0,04 mmol, preparada a partir de 4-fluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] siguiendo los procedimientos del ejemplo 8) en metanol (0,5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 minutos. La reacción se interrumpió con HCl 1 N (1 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP ULTRA, 14 CV, 20-100 % de EtOAc/hexano) proporcionando el **compuesto 159** (9 mg, 0,024 mmol, 60 % de rendimiento). LCMS ESI (-) 421 ($M+HCO2^-$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,89 (d, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 6,74-6,68 (m, 1 H), 6,62-6,58 (m, 2 H), 5,61-5,57 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 3 H), 3,22 (s, 3 H).

Ejemplo 160



(1*S*)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ol **(Compuesto 160)**

Etapa A: Preparación de 4'-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7'-metilsulfonil-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano]: Se añadió hidrogenocarbonato de cesio (320 mg, 1,65 mmol) de una vez a 4'-fluoro-7'-metilsulfonil-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] (300 mg, 1,1 mmol) y 3-cloro-5-fluoro-fenol (242 mg, 1,65 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (4,4 ml) a temperatura ambiente en un recipiente de reacción de microondas equipado con una barra de agitación, se lavó con nitrógeno, después se cerró herméticamente con un tapón de engarce. La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 2 horas usando calentamiento por microondas. Se añadió más $CsHCO_3$ (100 mg) y la reacción se calentó a 160 °C durante 30 minutos más. El producto en bruto se purificó directamente sobre gel de sílice de fase inversa (25+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando 4'-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7'-metilsulfonil-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] (303 mg, 0,76 mmol, 69 % de rendimiento).

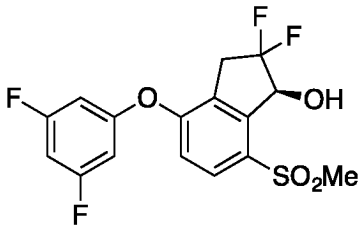
Etapa B: Preparación de 4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-metilsulfonil-indan-1-ona: Se añadió para-toluenosulfonato de piridinio (191 mg, 0,76 mmol) de una vez a una solución de 4'-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7'-metilsulfonilespiro[1,3-dioxolan-2,1 '-indano] (303 mg, 0,76 mmol) en acetona (4 ml)/agua (1 ml) a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo durante 5 horas. La reacción se concentró al vacío, después se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 20-100 % de EtOAc/hexanos) proporcionando 4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-metilsulfonil-indan-1-ona (263 mg, 0,74 mmol, 97 % de rendimiento).

Etapa C: Preparación de N-butil-4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-metilsulfonil-indan-1-imina: Se añadió butan-1-amina (2,93 ml, 29,65 mmol) a 4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-metilsulfonil-indan-1-ona (263 mg, 0,74 mmol) y ácido trifluoroacético (11,35 µl, 0,15 mmol) en benceno (10 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo con eliminación azeotrópica del agua mediante un aparato Dean-Stark durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con MTBE (3 x 10 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se usó sin purificación inmediatamente en la etapa siguiente.

Etapa D: Preparación de 4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ona: Se añadió Selectfluor® (654 mg, 1,85 mmol) a N-butil-4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-metilsulfonil-indan-1-imina en bruto (303 mg, 0,74 mmol) y sulfato sódico (157 mg, 1,1 mmol) en acetonitrilo (8 ml), después se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió HCl concentrado (1 ml, 12 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La solución se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (25 g SNAP, 14 CV, 20-100 % de EtOAc/hexano) proporcionando 4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ona (200 mg, 0,5 mmol, 69 % de rendimiento).

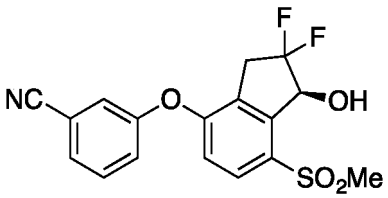
Etapa E: Preparación de (1*S*)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ol **(Compuesto 160):** Se añadió una solución enfriada en hielo de RuCl(p-cimeno)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (1,1 mg, 0,0017 mmol) en diclorometano (0,9 ml) mediante una jeringa a una solución enfriada con hielo de 4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ona (68 mg, 0,17 mmol), trietilamina (48,4 µl, 0,35 mmol) y ácido fórmico (19,7 µl, 0,52 mmol) en diclorometano (0,9 ml). El reactor se cerró herméticamente, después se colocó en un refrigerador a 4 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó directamente sobre gel de sílice (10 g SNAP ULTRA, 14 CV, 10-60 % de EtOAc/hexano) proporcionando el compuesto 160 (60 mg, 0,15 mmol, 87 % de rendimiento). Se determinó que el *ee* era >99 % mediante análisis de RMN ^{19}F del éster de Mosher correspondiente. LCMS ESI (+) m/z 393 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,90-7,87 (m, 1 H), 7,01-6,97 (m, 2 H), 6,88-6,87 (m, 1 H), 6,73-6,69 (m, 1 H), 5,61-5,57 (m, 1 H), 3,57-3,37 (m, 3 H), 3,22 (s, 3 H).

Ejemplo 161



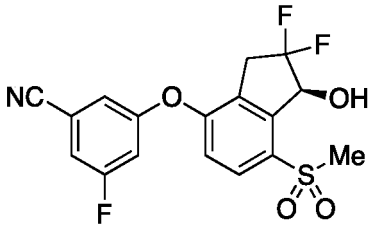
(*S*)-4-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (**Compuesto 161**): Se añadió una solución enfriada en hielo de RuCl(p-cimeno)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (0,85 mg, 0,01 mmol) en CH_2Cl_2 (0,6 ml) mediante una jeringa a una solución enfriada con hielo de 4-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ona (50 mg, 0,13 mmol, preparada de acuerdo con los procedimientos de los **ejemplos 8** y **160**), trietilamina (37 µl, 0,27 mmol) y ácido fórmico (15 µl, 0,40 mmol) en CH_2Cl_2 (0,60 ml), después se colocó en un refrigerador a 4 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó directamente sobre gel de sílice (10 g SNAP ULTRA, 14 CV, 10-60 % de EtOAc/hexano) proporcionando el **compuesto 161** (37 mg, 0,1 mmol, 73 % de rendimiento). Se determinó que el *ee* era >96 % mediante análisis de RMN ^{19}F del éster de Mosher correspondiente. LCMS ESI (-) 421 ($M+HCO_2^-$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,89 (d, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 6,74-6,68 (m, 1 H), 6,62-6,58 (m, 2 H), 5,61-5,57 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 3 H), 3,22 (s, 3 H).

Ejemplo 162



3-[(1*S*)-2,2-difluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxibenzonitrilo (**Compuesto 162**): Se añadió una solución enfriada en hielo de RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (1,2 mg, 0,02 mmol) en CH_2Cl_2 (0,9 ml) mediante una jeringa a una solución enfriada con hielo de 3-(2,2-difluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxibenzonitrilo (70 mg, 0,19 mmol, preparado de forma similar de acuerdo con los procedimientos de los **ejemplos 8** y **160**), trietilamina (53,7 µl, 0,39 mmol) y ácido fórmico (21,8 µl, 0,58 mmol) en CH_2Cl_2 (0,9 ml), después se colocó en un refrigerador a 4 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó directamente sobre gel de sílice (10 g SNAP ULTRA, 14 CV, 10-60 % de EtOAc/hexano) proporcionando el **compuesto 162** (56 mg, 0,15 mmol, 78 % de rendimiento). Se determinó que el *ee* era >99 % mediante análisis de RMN ^{19}F del éster de Mosher correspondiente. LCMS ESI (-) 410 ($M+HCO_2^-$).

Ejemplo 163



(*S*)-3-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 163)**

Etapa A: Preparación de 4'-(3-bromo-5-fluoro-fenoxi)-7'-metilsulfonil-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano]: Se añadió hidrogenocarbonato de cesio (142 mg, 0,73 mmol) de una vez a 4'-fluoro-7'-metilsulfonil-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] (100 mg, 0,37 mmol) y 3-bromo-5-fluoro-fenol (105 mg, 0,55 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (1,5 ml) a temperatura ambiente en un recipiente de reacción de microondas equipado con una barra de agitación. El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno, después se cerró herméticamente con un tapón de engarce. La reacción se calentó a 150 °C durante 7 horas, se enfrió a temperatura ambiente, después se purificó directamente sobre gel de sílice de fase inversa (25+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando 4'-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-7'-metilsulfonil-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] (118 mg, 0,26 mmol, 72 % de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 3-fluoro-5-(7'-metilsulfonilespiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il)oxi-benzonitrilo: Se añadió rápidamente aducto de diclorometano y dicloro[1;1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (784 mg, 0,97 mmol) a una mezcla desgasificada de 4'-(3-bromo-5-fluoro-fenoxi)-7'-metilsulfonil-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan] (4,3 g, 9,7 mmol), cianuro de cinc (1,14 g, 9,7 mmol) y polvo de cinc (761 mg, 11,6 mmol) en DMF (60 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó después a 110 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con MTBE (5 x 100 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (100 g SNAP, 14 CV, 15-100 % de EtOAc/hexanos), después se purificó de nuevo sobre gel de sílice (25 g Ultra SNAP, 14 CV, 0-20 % de diclorometano/EtOAc) proporcionando 3-fluoro-5-(7'-metilsulfonilespiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il)oxi-benzonitrilo (3,77 g, 9,7 mmol, 100 % de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo: Se añadió para-toluenosulfonato de piridinio (354 mg, 1,4 mmol) de una vez a una solución de 3-fluoro-5-(7'-metilsulfonilespiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il)oxi-benzonitrilo (550 mg, 1,4 mmol) en acetona (6 ml)/agua (2 ml) a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo hasta que se completó. La mezcla se concentró al vacío, después se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 20-100 % de EtOAc/hexano) proporcionando 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (450 mg, 1,3 mmol, 92 % de rendimiento).

Etapa D: Preparación de 3-[(E, Z)-1-butilimino-7-metilsulfonil-indan-4-iloxi-5-fluoro-benzonitrilo: Se añadió butan-1-amina (5,15 ml, 52 mmol) a 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (450 mg, 1,3 mmol) y ácido trifluoroacético (19,96 µl, 0,26 mmol) en benceno (10 ml) a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo con eliminación azeotrópica del agua mediante un aparato Dean-Stark. El progreso de la reacción se controló por RMN ^1H. Cuando se completó, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con MTBE (3 x 10 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El 3-[(E, Z)-1-butilimino-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo en bruto se usó inmediatamente sin purificación en la siguiente etapa.

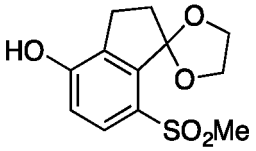
Etapa E: Preparación de 3-(2,2-difluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo: Se añadió Selectfluor® (1,15 g, 3,25 mmol) a 3-[(E, Z)-1-butilimino-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo en bruto

(520 mg, 1,3 mmol) y sulfato sódico (369 mg, 2,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml), después se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió HCl concentrado (1,0 ml, 12 mmol) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (25 g SNAP, 14 CV, 20-100 % de EtOAc/hexano) proporcionó 3-(2,2-difluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-5-fluorobenzonitrilo (437 mg, 1,2 mmol, 88 % de rendimiento).

Etapa F: Preparación de (*S*)-3-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 163):** Se añadió una solución enfriada en hielo de RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (40,7 mg, 0,06 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) mediante una jeringa en atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada con hielo de 3-(2,2-difluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo (2,44 g, 6,4 mmol), trietilamina (1,78 ml, 12,8 mmol) y ácido fórmico (724 µl, 19,2 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml). La reacción se puso en un refrigerados a 4 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta 10 ml, después se purificó directamente sobre gel de sílice (25 g SNAP ULTRA, 14 CV, 10-50 % de EtOAc/hexano) proporcionando el **compuesto 163** (2,15 g, 5,6 mmol, 87 % de rendimiento). El exceso enantiomérico (98 %) se determinó por HPLC quiral. Tiempo de retención para el enantiómero (*S*): 1,93 minutos; tiempo de retención para el enantiómero (*R*): 2,32 minutos. LCMS ESI (-) 428 ($M+HCO_2^-$). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (d, 1 H), 7,27-7,24 (m, 1 H), 7,15-7,14 (m, 1 H), 7,07-7,03 (m, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 5,63-5,58 (m, 1 H), 3,56-3,35 (m, 3 H), 3,24 (s, 3 H).

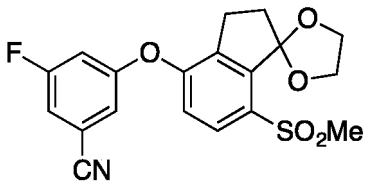
Protocolo alternativo para la síntesis de 3-fluoro-5-(7'-metilsulfonilespiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il)oxibenzonitrilo: Se añadió hidrogenocarbonato de cesio (320,48 mg, 1,65 mmol) de una vez a 4'-fluoro-7'-metilsulfonilespiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] (300 mg, 1,1 mmol) y 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo (227 mg, 1,65 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (4,4 ml) a temperatura ambiente en un recipiente de reacción de microondas equipado con una barra de agitación, se lavó con nitrógeno, después se cerró herméticamente con un tapón de engarce. La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 2 horas en un reactor de microondas. Se añadió más $CsHCO_3$ (100 mg) y la mezcla se calentó a 160 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se purificó directamente en una columna de fase inversa (25+M, 14 CV, 20-100 % de MeCN/agua) proporcionando 3-fluoro-5-(7'-metilsulfonilespiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il)oxi-benzonitrilo (104 mg, 0,26 mmol, 24 % de rendimiento).

Preparación alternativa de 3-fluoro-5-((7-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-il)oxi)benzonitrilo



7-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-ol

Etapa A: Preparación de 7-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-ol: Se añadió hidróxido de sodio (3 M, 62,4 ml, 187,3 mmol) mediante una jeringa a una solución de 4'-fluoro-7'-metilsulfonil-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] (25,5 g, 93,6 mmol) en DMSO (280 ml) en atmósfera de nitrógeno, después la mezcla se calentó a 75 °C hasta que se completó según se determinó por LC-MS (5 horas). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se vertió en $KHSO_4$ 0,7 M (255 ml) enfriado en hielo, se ajustó a pH 5-6 con $NaHCO_3$ saturado, después se extrajo con EtOAc (5 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío proporcionando 7-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-ol (24,6 g, 97 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 271 (M+H).



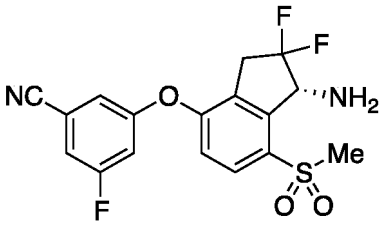
3-fluoro-5-((7-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,31dioxolan]-4-il)oxi)benzonitrilo

Etapa B: Preparación de 3-fluoro-5-((7-(metilsulfonil-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-il)oxi)benzonitrilo: Se añadió carbonato de cesio (6,33 g, 19,4 mmol) de una vez a una solución de 3,5-difluorobenzonitrilo (5,4 g, 38,85 mmol) y 7'-metilsulfonilespiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-ol (3,50 g, 13 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (45 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno hasta que se completó según se determinó por LCMS (3 horas). La mezcla de reacción se diluyó con NaOH 3 N (10 ml) y agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (5 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (100 g SNAP Ultra, 14 CV, 10-80 % de EtOAc/hexanos) proporcionando 3-fluoro-5-(7'-metilsulfonilespiro[1,3-dioxolan-2,1 '-indan]-4'-il)oxi-benzonitrilo (3,70 g, 9,5 mmol, 73 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 390 (M+H).

Protocolo alternativo para la síntesis de 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo:

Etapa A: Preparación de 2-hidroxi-5-(metiltio)benzaldehído: A una suspensión de 4-metilsulfanilfenol (50 g, 357 mmol), paraformaldehído (72,3 g, 2407 mmol) y cloruro de magnesio anhidro (50,9 g, 535 mmol) en acetonitrilo (500 ml) se le añadió trietil amina (186 ml, 1337 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 5 horas. Después de enfriar a 0 °C, se añadió lentamente HCl 1 N hasta que se separaron las dos fases (aprox. 1,5 l). Se añadió MTBE (700 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/diclorometano 1:1 para dar 2-hidroxi-5-metilsulfanil-benzaldehído (50,5 g, 300 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un semisólido.
Etapa B: Preparación de ácido 3-(2-hidroxi-5-(metiltio)fenil)propanoico: Se añadió trietilamina (2,5 ml, 17,8 mmol) lentamente a ácido fórmico (1,55 ml, 41,0 mmol) a 0 °C. Después se añadió 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (1,84 g, 12,9 mmol), seguido de una solución de 2-hidroxi-5-metilsulfanil-benzaldehído (2,0 g, 11,9 mmol) en N,N-dimetilacetamida (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se agitó a 100 °C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) y el pH se ajustó con NaOH 3 N a pH~9. Se añadió acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se separó, después se acidificó con hidrógeno sulfato de potasio saturado a pH~3. Esta capa acuosa se extrajo con MTBE (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo 1:1 para dar ácido 3-(2-hidroxi-5-metilsulfanil-fenil)propanoico (1,67 g, 7,9 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido.
Etapa C: Preparación de ácido 3-[2-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-5-metilsulfanil-fenil]propanoico: Una suspensión de ácido 3-(2-hidroxi-5-metilsulfanil-fenil)propanoico (2,14 g, 10 mmol), 3,5-difluorobenzonitrilo (3,51 g, 25 mmol) y carbonato de cesio (9,85 g, 30 mmol) en sulfolano (36 ml) y s-butanol (4 ml) se agitó a 105 °C durante 4 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadieron agua (100 ml) y MTBE (100 ml). La capa líquida se separó, se acidificó con hidrógeno sulfato de potasio saturado a pH~3-4 y se extrajo con MTBE. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío. El sólido filtrado se suspendió en hexano/MTBE 3:1 (~20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con hexano y se secó para dar ácido 3-[2-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-5-metilsulfanil-fenil]propanoico (2,9 g, 8,8 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido.
Etapa D: Preparación de 3-fluoro-5-(7-metilsulfanil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo: A una solución de ácido 3-[2-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-5-metilsulfanil-fenil]propanoico (8,44 g, 25,5 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió una gota de DMF, seguido después de adición de cloruro de oxalilo (2,62 ml, 30,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes volátiles se eliminaron a presión reducida. Se añadió diclorometano (20 ml). La mezcla resultante se añadió lentamente a una suspensión de tricloroalumano (6,79 g, 50,0 mmol) en diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente HCl acuoso 1 N (20 ml), seguido de agua (50 ml) y diclorometano (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-fluoro-5-(7-metilsulfanil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (7,98 g, 25,5 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido.
Etapa E: Preparación de 3-fluoro-5-(7-metilsulfanil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo: Una suspensión de 3-fluoro-5-(7-metilsulfanil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (7,98 g, 25,5 mmol), Oxone® (53,6 g, 87 mmol) en acetonitrilo (40 ml) y agua (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido se eliminó filtración y se lavó con diclorometano (40 ml). Los extractos orgánicos se eliminaron a presión reducida. Se añadieron acetona (20 ml) y agua (40 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (7,3 g, 21 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido.

Ejemplo 164



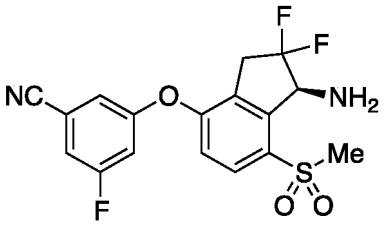
3-[(1*R*)-1-amino-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 164)**

Etapa A: Preparación de (*S*)-N-((*R*)-4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida: Se añadió tetraóxido de titanio (54,98 µl, 0,26 mmol) gota a gota a 3-(2,2-difluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo (40 mg, 0,1 mmol) y (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (14 mg, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, después se

calentó a 45 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a 0 °C seguido de la adición de borohidruro sódico (4 mg, 0,1 mmol). Después de agitar durante 30 minutos la mezcla de reacción se inactivó con agua (0,2 ml) a temperatura ambiente, los sólidos se eliminaron por filtración y se lavaron con EtOAc (20 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 15-100 % de EtOAc/hexano) proporcionando (*S*)-N-((*R*)-4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (24 mg, 0,05 mmol, 47 % de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 3-[(1*R*)-1-amino-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 164):** Se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4,0 M en dioxano, 103 µl, 0,41 mmol) de una vez a una solución de (*S*)-N-((*R*)-4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (20 mg, 0,04 mmol) en metanol (0,4 ml) a temperatura ambiente, después se agitó durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ saturado (1 ml) cuidadosamente, se extrajo con EtOAc (3x5 ml), se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 20-80 % de EtOAc/hexano) proporcionando el **compuesto 164** (11 mg, 0,03 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. LCMS ESI (+) 383 (M+H). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93-7,91 (m, 1 H), 7,25-7,22 (m, 1 H), 7,14-7,13 (m, 1 H), 7,06-7,02 (m, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 4,97-4,93 (m, 1 H), 3,55-3,37 (m, 2 H), 3,32 (s, 3 H).

Ejemplo 165



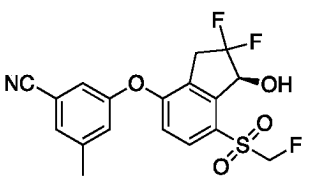
3-[(1*S*)-1-amino-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 165)**

Etapa A: Preparación de (*R*)-N-(4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida: Se añadió tetraetóxido de titanio (49,5 µl, 0,24 mmol) gota a gota a 3-(2,2-difluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo (30 mg, 0,08 mmol) y (*S*)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida (11 mg, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano (0,8 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, después se calentó a 45 °C durante 8 horas. La reacción se interrumpió con agua (0,1 ml) a temperatura ambiente, los sólidos se eliminaron por filtración, se lavaron con EtOAc (20 ml) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 15-100 % de EtOAc/hexano) proporcionando (*R*)-N-(4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (24 mg, 0,05 mmol, 63 % de rendimiento).

Etapa B: Preparación de (*R*)-N-((*S*)-4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida: Se añadió borohidruro sódico (5,6 mg, 0,15 mmol) de una vez a una solución enfriada con hielo de (*R*)-N-[4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-iliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (24 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml), después se agitó hasta que se completó según se determinó por LC-MS. Se inactivó con agua (1 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP Ultra, 14 CV, 18-100 % de EtOAc/hexano) proporcionando (*R*)-N-((*S*)-4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (7 mg, 0,01 mmol, 29 % de rendimiento).

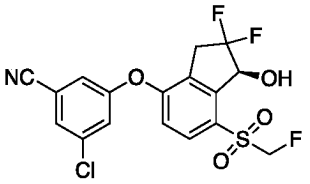
Etapa C: Preparación de 3-[(1*S*)-1-amino-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 165):** Se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4,0 M en dioxano, 0,2 ml, 0,8 mmol) gota a gota a una solución de (*R*)-N-(4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (7 mg, 0,01 mmol) en metanol (0,2 ml) a temperatura ambiente, después se agitó durante 30 minutos. La reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de $NaHCO_3$ saturado (2 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 15-100 % de EtOAc/hexano) proporcionando el **compuesto 165** (2,3 mg, 0,006 mmol, 42 % de rendimiento). LCMS ESI (+) 383 (M+H). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93-7,91 (m, 1 H), 7,25-7,22 (m, 1 H), 7,14-7,13 (m, 1 H), 7,06-7,02 (m, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 4,97-4,93 (m, 1 H), 3,55-3,37 (m, 2 H), 3,32 (s, 3 H).

Ejemplo 166



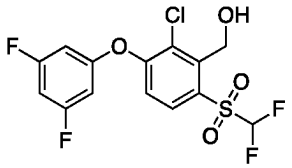
(*S*)-3-((2,2-difluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-metilbenzonitrilo **(Compuesto 166):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 63,** etapas B-F, sustituyendo 3-hidroxi-5-metilbenzonitrilo por 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo. *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 442; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,16 (d a, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,58-5,12 (m, 3H), 3,59-3,44 (m, 3H). El exceso enantiomérico fue del 95 % según se determinó por el análisis del éster de Mosher.

Ejemplo 167



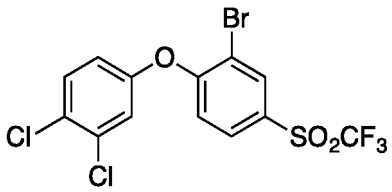
(*S*)-3-cloro-5-((2,2-difluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 167):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 63,** etapas B-F, sustituyendo 3-cloro-5-hidroxibenzonitrilo por 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo. *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 462; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (d, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,58-5,12 (m, 3H), 3,62-3,38 (m, 3H). Exceso enantiomérico del 95 % según se determinó por análisis del éster de Mosher.

Ejemplo de referencia 168



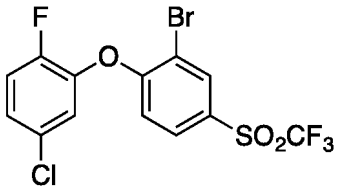
(2-cloro-6-((difluorometil)sulfonil)-3-(3,5-difluorofenoxi)fenil)metanol **(Compuesto 168):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo de referencia 41,** etapa E, sustituyendo 3,5-difluorofenol por 3-cloro-5-fluorofenol. *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 429; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,77-6,67 (m, 1H), 6,64-6,61 (m, 2H), 6,47 (t, 1H), 5,21 (d, 2H), 2,70 (t, 1H).

Ejemplo de referencia 169



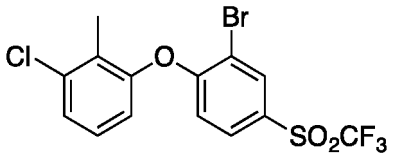
2-bromo-1-(3,4-diclorofenoxi)-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno **(Compuesto 169):** Preparado de forma similar a la del **ejemplo de referencia 116** sustituyendo 3-cloro-5-fluorofenol con 3,4-diclorofenol en la etapa C. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,30 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,99 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 170



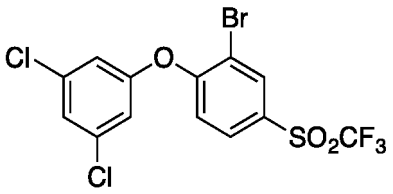
2-bromo-1-(5-cloro-2-fluorofenoxi)-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno **(Compuesto 170):** Preparado de forma similar a la del **ejemplo de referencia 116** sustituyendo 3-cloro-5-fluorofenol con 5-cloro-2-fluorofenol en la etapa C. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,30 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,21-7,31 (m, 3H), 6,90 (d, 1H).

Ejemplo de referencia 171



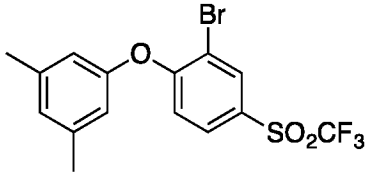
1-(2-bromo-4-((trifluorometil)sulfonil)fenoxi)-3-cloro-2-metilbenceno (**Compuesto 171):** Preparado de forma similar a la del **ejemplo de referencia 116** sustituyendo 3-cloro-5-fluorofenol con 3-cloro-2-metilfenol en la etapa C. RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ 8,40 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 172



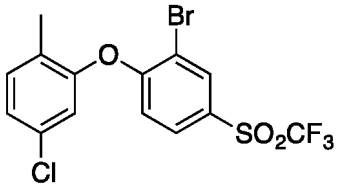
2-bromo-1-(3,5-diclorofenoxi)-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno (**Compuesto 172**): Preparado de forma similar a la del **ejemplo de referencia 116** sustituyendo 3-cloro-5-fluorofenol con 3,5-diclorofenol en la etapa C. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,30 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,04 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 173



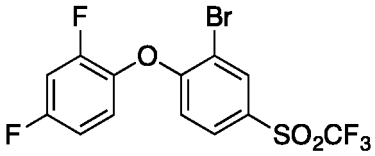
2-bromo-1-(3,5-dimetilfenoxi)-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno (**Compuesto 173**): Preparado de forma similar a la del **ejemplo de referencia 116** sustituyendo 3-cloro-5-fluorofenol con 3,5-dimetilfenol en la etapa C. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,26 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,74 (s, 2H), 2,35 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 174



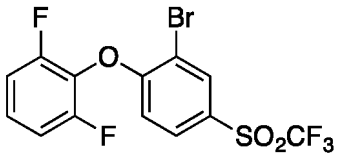
2-bromo-1-(5-cloro-2-metilfenoxi)-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno (**Compuesto 174**): Preparado de forma similar a la del **ejemplo de referencia 116** sustituyendo 3-cloro-5-fluorofenol con 5-cloro-2-metilfenol en la etapa C. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 2,16 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 175



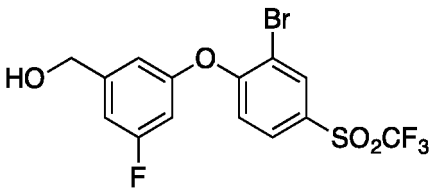
2-(2-bromo-4-((trifluorometil)sulfonil)fenoxi)-1,3-difluorobenceno **(Compuesto 175):** Preparado de forma similar a la del **ejemplo de referencia 116** sustituyendo 3-cloro-5-fluorofenol con 3,5-difluorofenol en la etapa C. RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ 8,40 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,11 (d, 1H).

Ejemplo de referencia 176



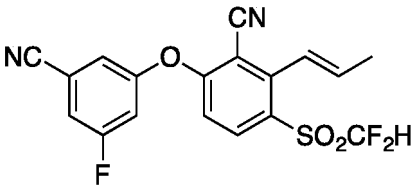
2-bromo-1-(2,4-difluorofenoxi)-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno **(Compuesto 176):** Preparado de forma similar a la del **ejemplo de referencia 116** sustituyendo 3-cloro-5-fluorofenol con 2,6-difluorofenol en la etapa C. RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ 8,30 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 2H), 6,85 (d, 1H).

Ejemplo de referencia 177



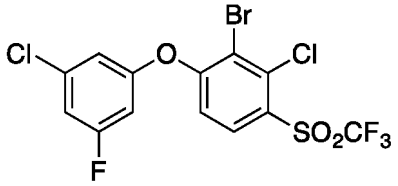
(3-(2-bromo-4-((trifluorometil)sulfonil)fenoxi)-5-fluorofenil)metanol (**Compuesto 177):** Preparado de forma similar a la del **ejemplo de referencia 116** sustituyendo 3-cloro-5-fluorofenol con 5-fluoro-3-(hidroximetil)fenol en la etapa C. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29 (d, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 7,06 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,77 (m, 1H), 4,75 (d, 2H), 1,83 (t, 1H).

Ejemplo de referencia 178



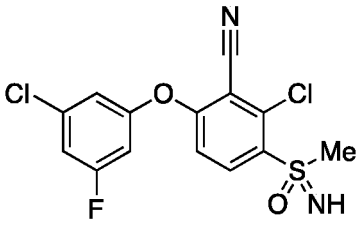
(*E*)-6-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-((difluorometil)sulfonil)-2-(prop-1-en-1-il)benzonitrilo **(Compuesto 178):** Se añadió alil(tributil)estannano (0,08 ml, 0,25 mmol) mediante una jeringa a una mezcla desgasificada de 2-cloro-6-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-(difluorometilsulfonil)benzonitrilo **(Compuesto 30,** 48 mg, 0,12 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (14 mg, 0,01 mmol) en DMF (0,6 ml) a temperatura ambiente a un recipiente de microondas equipado con un septo en atmósfera de nitrógeno. Los septos se sustituyeron rápidamente con un tapón de microondas y se cerraron herméticamente bajo un manto de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con MTBE (10 ml) y después se agitó con solución de KF saturada (10 ml) durante 30 minutos. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con MTBE. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (2-5 % de EtOAc/hexano) proporcionando el **compuesto 178** (46 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (-) m/z 391 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,18 (d, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,56-6,47 (m, 1H), 6,22 (t, 1H), 2,08-2,06 (m. 1H).

Ejemplo de referencia 179



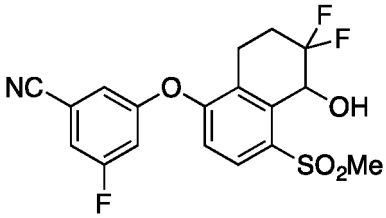
2-bromo-3-cloro-1-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-((trifluorometil)sulfonil)benceno **(Compuesto 179):** Preparado de forma análoga a los procedimientos para el **compuesto 28** omitiendo la etapa C. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,13 (d, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,95-6,93 (m, 2H), 6,79-6,76 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 180



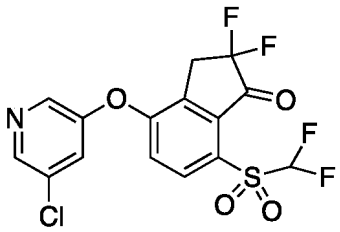
2-cloro-6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-(S-metilsulfonimidoil)benzonitrilo **(Compuesto 180):** Preparado mediante un conjunto de procedimientos análogo a los descritos para la preparación de los **compuestos 69** y **152.** LCMS ESI (+) m/z 359, 361 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,33 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97-6,95 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,81 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,94 (s a, 1H).

Ejemplo de referencia 181



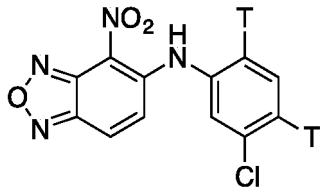
3-((6,6-difluoro-5-hidroxi-4-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 181):** Preparado mediante un conjunto de procedimientos análogo a los descritos para la preparación del **compuesto 8**. LCMS ESI (+) m/z 359, 361 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,54-5,49 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,63-2,45 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H).

Ejemplo 182



4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**Compuesto 182):** Preparado en el **ejemplo 25,** etapa D.

Ejemplo de referencia 183



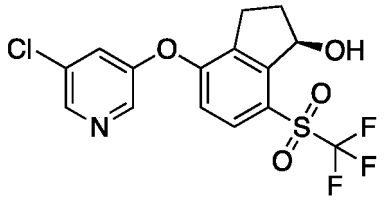
N-(3-clorofenil-4,6-t2)-4-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-amina (**Compuesto 183)**

Etapa A: Síntesis de 3-clorobenzen-4,6-f_2-amina: Se disolvió 3-cloro-4,6-diyodoanilina (100 mg,) en metanol (3 ml) y se añadió trietilamina (0,1 ml) y se sometió a tritiación durante una noche usando 50 Ci de gas tritio, a temperatura ambiente. El tritio lábil se eliminó disolviendo la mezcla de reacción en bruto en metanol (3 ml) y llevándola a sequedad al vacío. La eliminación de lábiles se realizó por duplicado. El material tritiado en bruto se purificó por TLC preparativa (gel de Sílice, 1000 µ) usando hexano:etilacetato:AcOH (85:14:1). La banda de producto se eluyó con acetato de etilo para dar 3-clorobenzen-4,6-f_2-amina (rendimiento = 600 mCi, la pureza radioquímica era >98 %).

Etapa B: Síntesis del **compuesto 183:** Una mezcla en agitación de 5-cloro-4-nitro-2,1,3-benzoxadiazol (20 mg, 0,1 mmol), 3-clorobenzen-4,6-t_2-amina (600 mCi) y Cs_2CO_3 (65 mg, 0,20 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 60 °C

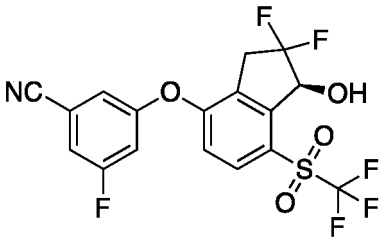
durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Semi-prep ACE-5 C18, 250 x 10 mm, 100 Å. La elución se llevó a cabo isocráticamente usando TFA al 0,1 % en agua/ acetonitrilo (35:65) para dar el **compuesto 183** (478 mCi, 80 %).

Ejemplo 184



(*R*)-4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 184**): Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 55,** etapa D sustituyendo 3-cloro-5-hidroxipiridina por 3,5-difluorofenol. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,47 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,64-5,59 (m, 1H), 3,30-3,15 (m, 2H), 3,02-2,93 (m, 1H) 2,46-2,26 (m, 2H); *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 394.

Ejemplo 185



(*S*)-3-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 185)**

Etapa A: 3-fluoro-5-((1-oxo-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo: Se añadió peroyodinano de Dess Martin (192 mg, 0,45 mmol) a una solución de 3-fluoro-5-[(1*R*)-1-hidroxi-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxi-benzonitrilo **Compuesto 57** (121 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 20 % al 80 % de EtOAc:hexano para proporcionar 3-fluoro-5-((1-oxo-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo (102 mg, 0,26 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro. *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 400

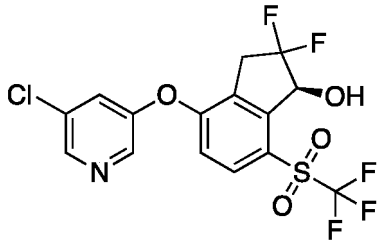
Etapa B: *(E,* Z)-3-((1-(butilimino)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se añadió ácido trifluoroacético (0,0039 ml, 0,05 mmol) a una solución de 3-fluoro-5-((1-oxo-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)benzonitrilo (102 mg, 0,26 mmol) y butan-1-amina (1,26 ml, 12,8 mmol) en benceno (15 ml). La mezcla se calentó a reflujo con un destilador Hickman unido. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir (E, Z)-3-((1-(butilimino)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (100 mg, 0,2 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de una película de color verde.

Etapa C: 3-((2,2-difluoro-1-oxo-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se añadió ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (195 mg, 0,55 mmol) a una mezcla de (E, Z)-3-((1-(butilimino)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en bruto (100 mg, 0,22 mmol) y sulfato sódico (31 mg, 0,22 mmol) en acetonitrilo (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se trató con HCl 6 M (1 ml) y agua (1 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para proporcionar 3-((2,2-difluoro-1-oxo-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (55 mg, 0,13 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Etapa D: (*S*)-3-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 185):** Se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (1,6 mg, 0,0025 mmol) a una solución enfriada en hielo, rociada con nitrógeno de 3-((2,2-difluoro-1-oxo-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (55 mg, 0,13 mmol), ácido fórmico (0,006 ml, 0,16 mmol) y trietilamina (0,02 ml, 0,14 mmol) en

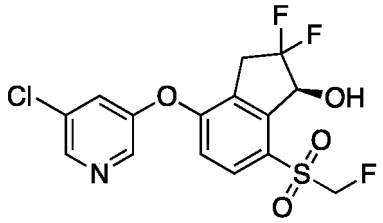
diclorometano (5 ml). El recipiente se cerró herméticamente y se almacenó a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para proporcionar el **compuesto 185** (45 mg, 0,1 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro que se solidificó a un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (d, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,46-5,39 (m, 1H), 3,63-3,41 (m, 2H), 3,36 (d, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H] = 436. 93 % de e.e. basándose en el análisis del éster de Mosher de la resonancia de trifluorometilo.

Ejemplo 186



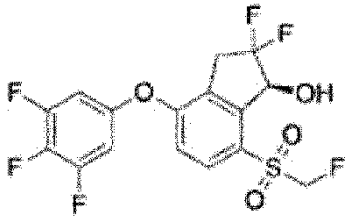
(*S*)-4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*7-inden-1-ol (**Compuesto 186):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 185,** etapas A-D, sustituyendo (*R*)-4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **Ejemplo 184** con 3-fluoro-5-[(1*R*)-1-hidroxi-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxi-benzonitrilo **Compuesto 57.** RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,55 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,46-5,40 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,66-3,47 (m, 2H). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 430. 95 % de e.e. basándose en el análisis del éster de Mosher de la resonancia de trifluorometilo.

Ejemplo 187



(*S*)-4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-2,2-difluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 187):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 63,** etapas B-F, sustituyendo 3-cloro-5-hidroxipiridina con 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,51 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,61-5,11 (m, 3H), 3,94 (d, 1H), 3,62-3,42 (m, 2H). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 394. 88 % de e.e. basándose en el análisis del éster de Mosher de la resonancia de trifluorometilo.

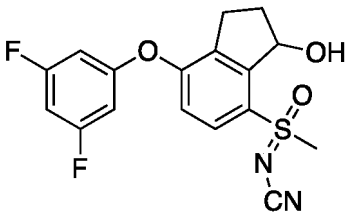
Ejemplo 188



Compuesto 188

(*S*)-2,2-difluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-4-(3,4,5-trifluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 188):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 63,** etapas B-F, sustituyendo 3,4,5-trifluorofenol con 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,89 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,82-6,71 (m, 2H), 5,59-5,11 (m, 3H), 3,59-3,38 (m, 3H). *m/z* (ES-API-neg) [M-H+46] = 457. 89 % de e.e. basándose en el análisis del éster de Mosher de la resonancia de trifluorometilo.

Ejemplo 189



N-((7-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida **(Compuesto 189)**

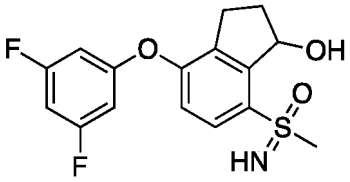
Etapa A: *N*-((7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)-λ^4-sulfanilideno)cianamida: Se añadió (diacetoxiyodo)benceno (903 mg, 2,8 mmol) a una solución enfriada en hielo de 4-fluoro-7-metilsulfanil-indan-1-ona (500 mg, 2,55 mmol) y cianamida (128 mg, 3,1 mmol) en acetonitrilo (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de baño de hielo. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar *N*-((7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)-λ^4-sulfanilideno)cianamida (600 mg; 2,5 mmol; rendimiento del 99 %). *m/z* (ES-API- pos) [M+H] = 237.

Etapa B: *N*-((7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida: Se añadió peryodato de sodio (1358 mg, 6,4 mmol) a una mezcla de *N*-((7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)-λ^4-sulfanilideno)cianamida y cloruro de rutenio (III) (13,2 mg, 0,06 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml), acetonitrilo (10 ml) y agua (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. El diclorometano se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar *N*-((7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (510 mg; 2. mmol; rendimiento del 96 %). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 253.

Etapa C: *N*-((7-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida: Se añadió borohidruro sódico (42 mg, 1,1 mmol) a una solución enfriada en hielo de *N*-((7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (280 mg, 1,1 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla se agitó en un baño de hielo. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se trató con NH_4Cl acuoso saturado y se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir *N*-((7-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (290 mg, 1,14 mmol, 100 % de rendimiento). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 255.

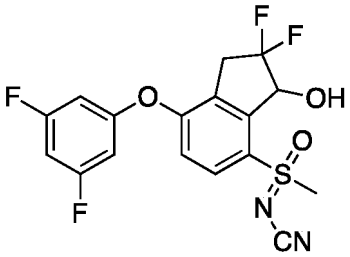
Etapa D: *N*-((7-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida: Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (70 mg, 0,83 mmol) a una solución de 3,5-difluorofenol (81,2 mg, 0,62 mmol) y *N*-((7-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)λ^6-sulfanilideno)cianamida (100 mg, 0,42 mmol) en DMF (2 ml). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. El EtOAc se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano. Otra elución manual con EtOAc:hexano 4:1 proporcionó el **compuesto 189** (103 mg, 0,28 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de un cristal de color ámbar que solidificó en un sólido de color castaño. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88-7,80 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,72-6,65 (m, 1H), 6,63-6,55 (m, 2H), 5,83-5,76 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,60-2,47 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 365.

Ejemplo 190



(7-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(imino)(metil)-λ^6-sulfanona **(Compuesto 190):** Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,02 ml, 0,16 mmol) a una solución enfriada en hielo de *N*-((7-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (**Compuesto 189,** 10 mg, 0,03 mmol) en diclorometano (0,5 ml). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se evaporó, se disolvió en metanol (0,5 ml) y se trató con carbonato potásico (19 mg, 0,14 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 100 % de EtOAc:hexano para proporcionar el **compuesto 190** (2,6 mg, 0,008 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,89-7,81 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,66-6,60 (m, 1H), 6,57-6,51 (m, 2H), 5,66-5,59 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (s, 1H), 3,15-3,01 (m, 1H), 2,87-2,71 (m, 1H), 2,55-2,41 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 1H). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 340.

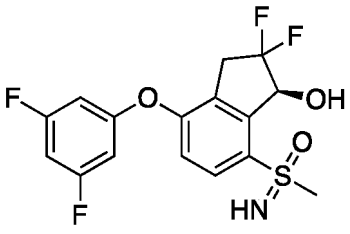
Ejemplo 191



N-((7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida **(Compuesto 191)**

Etapa A: *N*-((7-(3,5-difluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida: Se añadió peryodinano de Dess-Martin (192 mg, 0,45 mmol) a una solución de *N*-((7-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (**Compuesto 189**, 86 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar *N*-((7-(3,5-difluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (95 mg, 0,26 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro. *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 363.
Etapa B: N-((3-(butilimino)-7-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida: Se añadió ácido trifluoroacético (0,004 ml, 0,05 mmol) a una solución de N-((7-(3,5-difluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (95 mg, 0,26 mmol) y butan-1-amina (1,3 ml, 13 mmol) en benceno (15 ml). Esta se calentó a reflujo con un condensador Hickman unido durante 6 horas y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo de color verde oscuro se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar *N*-((3-(butilimino)-7-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (110 mg; 0,26 mmol; rendimiento del 100 %).
Etapa C: *N*-((7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida: Se añadió ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (231 mg, 0,65 mmol) a una mezcla de N-((3-(butilimino)-7-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (109 mg, 0,26 mmol) y sulfato sódico (37 mg, 0,26 mmol) en acetonitrilo (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 8 horas y se trató con HCl 6 M (1 ml) y agua (1 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 20 % al 100 % de EtOAc:hexano para proporcionar N-((7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (5,7 mg, 0,014 mmol, 5 % de rendimiento) en forma de un cristal de color amarillo claro. *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 399.
Etapa D: *N*-((7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida **(Compuesto 191):** Se añadió borohidruro sódico (1,08 mg, 0,03 mmol) a una solución de *N*-((7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (5,7 mg, 0,01 mmol) en metanol (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 20 % al 100 % de EtOAc:hexano para proporcionar el **compuesto 191** (3,5 mg, 0,009 mmol, 61 % de rendimiento) en forma de un cristal incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,98-7,91 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,80-6,73 (m, 1H), 6,69-6,61 (m, 2H), 5,73-5,63 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,58-3,40 (m, 5H). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 401.

Ejemplo 192



((*S*)-7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(imino)(metil)-λ^6-sulfanona **(Compuesto 192)**

Etapa A: (7-(3,5-difluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(imino)(metil)-λ^6-sulfanona: Se añadió peryodinano

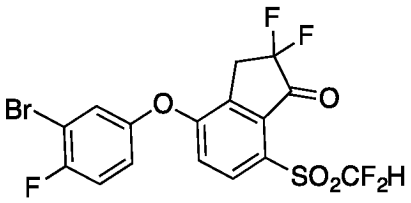
de Dess-Martin (192 mg, 0,452 mmol) a una solución de (7-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(imino)(metil)-λ^6-sulfanona (**Compuesto 190,** 69 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y una mezcla de tiosulfato sódico 1 M y $NaHCO_3$ acuoso saturado. El EtOAc se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 80 % al 100 % de EtOAc:hexano para proporcionar el producto de cetona deseado. También se obtuvo un aducto del producto deseado y el peryodinano (49 mg). El aducto se recogió en metanol (3 ml) y se trató con HCl 1 M (10 gotas). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ diluido. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 80 % al 100 % de EtOAc:hexano. Las fracciones deseadas se evaporaron y se combinaron con el producto obtenido previamente para proporcionar (7-(3,5-difluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(imino)(metil)-λ^6-sulfanona (36 mg, 0,11 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (ES-API-pos) [M+H] =338.

Etapa B: (3-(butilimino)-7-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(imino)(metil)-λ^6-sulfanona: Se añadió ácido trifluoroacético (0,0013 ml, 0,02 mmol) a una solución de (7-(3,5-difluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(imino)(metil)-λ^6-sulfanona (27,9 mg, 0,08 mmol) y butan-1-amina (0,41 ml, 4,1 mmol) en benceno (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo con un condensador Hickman unido. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar (3-(butilimino)-7-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(imino)(metil)-λ^6-sulfanona (32 mg, 0,08 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de una película de color amarillo.

Etapa C: (7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(imino)(metil)-λ^6-sulfanona: Se añadió ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (72 mg, 0,2 mmol) a una mezcla de (3-(butilimino)-7-(3,5-difluorofenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(imino)(metil)-λ^6-sulfanona en bruto (32 mg, 0,08 mmol) y sulfato sódico (11,6 mg, 0,08 mmol) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 horas, Después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se trató con HCl 6 M (0,5 ml) y agua (1 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 40 % al 100 % de EtOAc:hexano para proporcionar (7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(imino)(metil)-λ^6-sulfanona (13,7 mg, 0,04 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un cristal de color amarillo claro. *m/z* (ES-API-pos) [M+H] =374.

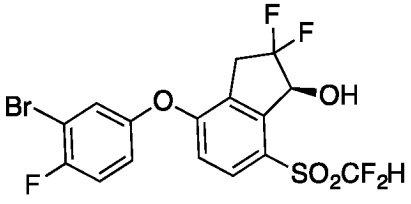
Etapa D: ((*S*)-7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(imino)(metil)-λ^6-sulfanona **(Compuesto 192):** Se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (0,47 mg, 0,0007 mmol) a una solución rociada con nitrógeno, enfriada en hielo de (7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(imino)(metil)-λ^6-sulfanona (13,7 mg, 0,037 mmol), ácido fórmico (0,0035 ml, 0,09 mmol) y trietilamina (0,01 ml, 0,07 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se almacenó a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 40 % al 100 % de EtOAc:hexano para proporcionar el **compuesto 192** (10 mg, 0,028 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de una película incolora. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96-7,89 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 6,63-6,55 (m, 2H), 5,62-5,56 (m, 1H), 5,47-5,41 (m, 1H), 3,57-3,30 (m, 2H), 3,28 (s, 3H) 3,24-2,88 (m, 1H). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] =376.

Ejemplo 193



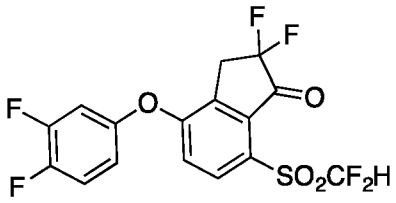
4-(3-bromo-4-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona **(Compuesto 193):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 25,** etapas A-D, utilizando 3-bromo-4-fluorofenol. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (d, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,91 (t, 1H), 3,67 (t, 2H).

Ejemplo 194



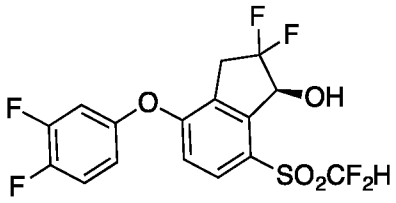
(*S*)-4-(3-bromo-4-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 194):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 25,** etapa E, utilizando el **compuesto 193.** LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H): 517, 519; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,41 (t, 1H), 5,51-5,47 (m, 1H), 3,63-3,47 (m, 2H), 3,25 (d, 1H).

Ejemplo 195



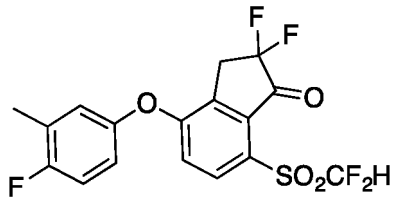
7-((difluorometil)sulfonil)-4-(3,4-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**Compuesto 195**): Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 25,** etapas A-D, utilizando 3,4-difluorofenol. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, 1H), 7,32 (c, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 3,67 (t, 2H).

Ejemplo 196



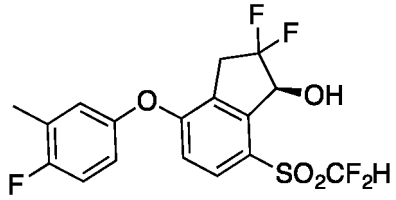
(*S*)-7-((difluorometil)sulfonil)-4-(3,4-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 196):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 25,** etapa E, utilizando el **compuesto 195.** LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H) 457; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,89-6,86 (m, 2H), 6,41 (t, 1H), 5,51-5,47 (m, 1H), 3,63-3,47 (m, 2H), 3,27 (d, 1H).

Ejemplo 197



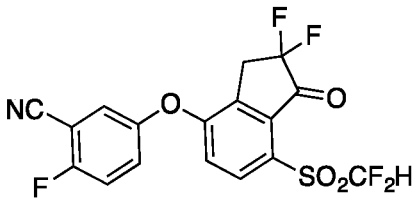
7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona **(Compuesto 197):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 25,** etapas A-D, utilizando 4-fluoro-3-metilfenol. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,92 (t, 1H), 3,67 (t, 2H), 2,33 (m, 3H).

Ejemplo 198



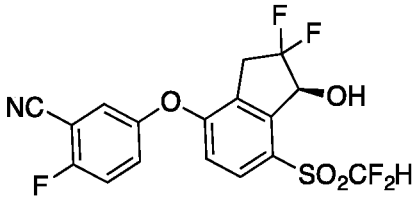
(*S*)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 198):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 25,** etapa E, utilizando el **compuesto 197.** LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H) 452,9; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,93-6,88 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,40 (t, 1H), 5,48 (m, 1H), 3,63-3,48 (m, 2H), 3,25 (d, 1H), 2,31 (m, 3H).

Ejemplo 199



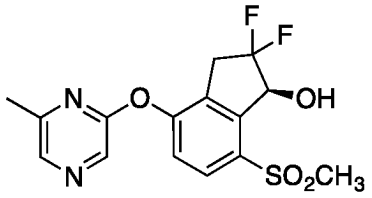
7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona **(Compuesto 199):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 25,** etapas A-D, utilizando 2-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,11 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 3,68 (t, 2H).

Ejemplo 200



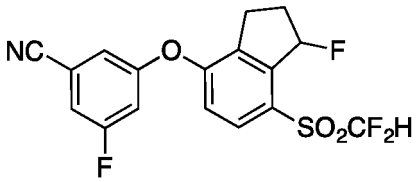
(*S*)-5-((7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 200):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 25,** etapa E, utilizando el **compuesto 199.** LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H) 464; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, 1H), 7,41-7,32 (m, 3H), 6,85 (d, 1H), 6,43 (t, 1H), 5,57-5,48 (m, 1H), 3,59-3,49 (m, 2H), 3,29 (d, 1H).

Ejemplo de referencia 201



(*S*)-2,2-difluoro-4-((6-metilpirazin-2-il)oxi)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 201):** Preparado de forma similar de acuerdo con procedimientos indicados en el **ejemplo 163** utilizando 7-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-ol y 2-cloro-6-metilpirazina. LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H) 401; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 5,61-5,58 (m, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,51-3,28 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 202



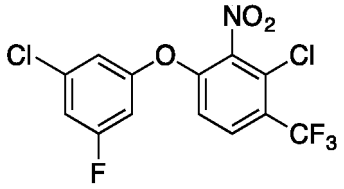
3-((7-((difluorometil)sulfonil)-1-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 202)**

Etapa A: Preparación de 3-((7-((difluorometil)sulfonil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se suspendió 3-((7-((difluorometil)sulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (preparado como se describe para el **ejemplo 25,** etapas A y B) (30 mg, 0,08 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,5 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con borohidruro sódico (5,9 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico al 10 % y se diluyó con MTBE. Después de la separación, la capa acuosa se lavó con MTBE y las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío hasta una película incolora. El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano. Se aisló 3-((7-((difluorometil)sulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en forma de una película incolora (14,5 mg). LCMS ESI (-) m/z (M+HCOOH-H) 428.

Etapa B: Preparación de 3-((7-((difluorometil)sulfonil)-1-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo:

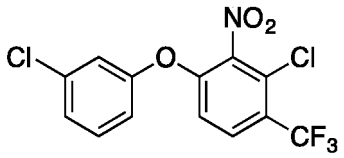
Se disolvió 3-((7-((difluorometil)sulfonil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (14,5 mg, 0,04 mmol) en cloruro de metileno (0,2 ml) y se enfrió a 0 °C. La solución se trató con trifluoruro de (dietilamino)azufre ñ(DAST) (7 µl, 0,05 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió una alícuota más de trifluoruro de (dietilamino)azufre (3 µl, 0,025 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora más. La reacción se interrumpió con agua, se diluyó con cloruro de metileno y se separó. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, dos veces con $NaHCO_3$ semisaturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El aceite incoloro en bruto se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar el **compuesto 202** en forma de un aceite incoloro (10,3 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,18 (s a, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,64-6,47 (m, 1H), 6,34 (t, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,57-2,42 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 203



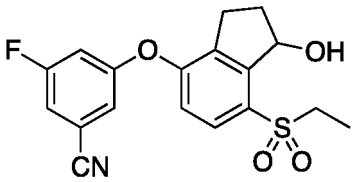
2-cloro-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-nitro-1-(trifluorometil)benceno (**Compuesto 203):** Se disolvió 1,3-dicloro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (0,15 g, 0,6 mmol) en acetonitrilo (1,8 ml) y se trató con bicarbonato sódico (0,10 g, 1,18 mmol) seguido de 3-cloro-5-fluorofenol (0,09 g, 0,6 mmol) y carbonato de cesio (383 mg, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 días. La mezcla de reacción se concentró con una corriente de gas nitrógeno, después se volvió a disolver Et_2O y agua. Tras la separación, el extracto acuoso se lavó con Et_2O, después los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na_2CO_3 1 M, $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío hasta un aceite de color amarillo que lentamente se solidificó a un sólido de color blanco. El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar el **compuesto 203** en forma de un aceite incoloro que se solidificó, al vacío durante una noche, hasta un sólido de color blanco que fluye libremente (35 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78-7,75 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,93-6,92 (m, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 204



2-cloro-4-(3-clorofenoxi)-3-nitro-1-(trifluorometil)bencen 1,3-dicloro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno **(Compuesto 204):** Preparado de forma análoga a los procedimientos para el **compuesto 203** sustituyendo 3-cloro-5-fluorofenol con 3-clorofenol. LCMS ESI (-) m/z 350, 352, 354 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,71 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,91 (d, 1H).

Ejemplo 205



3-((7-(etilsulfonil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 205)**

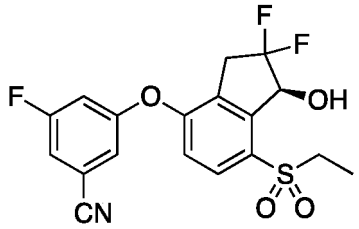
Etapa A: Preparación de 7-(etilsulfonil)-4-fluoro-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano]: Preparado de forma similar a la del ejemplo 159 sustituyendo yodometano con bromoetano en la etapa A.

Etapa B: Preparación de 3-((7-(etilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Preparado de forma similar a la del ejemplo 163 sustituyendo 4-fluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] con 7-(etilsulfonil)-4-fluoro-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano].

Etapa C: Preparación de 3-((7-(etilsulfonil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: A una solución de 3-((7-(etilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (0,03 g, 0,083 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,003 g, 0,83 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

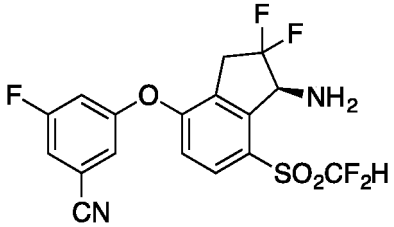
agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua (50 ml) y diclorometano (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el **compuesto 205** (0,02 g, 67 %) en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,79 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 5,65 (m, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,36 (t, 3H).

Ejemplo 206



(*S*)-3-((7-(etilsulfonil)-2,2-difluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 206):** Preparado de forma similar a la del ejemplo 163 sustituyendo 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo con 3-((7-(etilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en la etapa D. LC-MS ESI (-) m/z 442 (M+HCO2). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86 (m, 1 H), 7,27-7,24 (m, 1 H), 7,16-7,14 (m, 1 H), 7,07-7,04 (m, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 5,55-5,51 (m, 1 H), 3,61-3,27 (m, 5 H), 1,35 (t, 3 H).

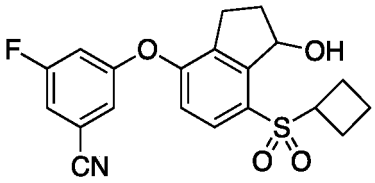
Ejemplo 207



(*S*)-3-((1-amino-7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 207)**

Etapa A: Una solución de 3-[7-(difluorometilsulfonil)-2,2-difluoro-1-oxo-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (40 mg, 0,1 mmol) y etóxido de titanio (IV) (60 µl, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) se trató con (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (14 mg, 0,12 mmol) y calentó por irradiación con microondas a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se trató con triacetoxiborohidruro sódico (31 mg, 0,14 mmol) y se dejó en agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 1 ml de salmuera y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 10 minutos. El filtrado se aclaró con agua y la fase acuosa restante se extrajo con EtOAc 2x20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando 0 %-40 % de EtOAc/$CHCl_3$. Se aisló (*R*)-N-((*S*)-4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida en forma de una película de color verde oscuro ligeramente impura (11 mg, 0,02 mmol, 21 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 523 (M+H).
Etapa B: Una solución de N-[(1*S*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-7-(difluorometilsulfonil)-2,2-difluoro-indan-1-il]-2-metil-propan-2-sulfinamida (11 mg de la etapa A, 0,02 mmol) en metanol (0,4 ml) a 25 °C se trató con cloruro de hidrógeno (solución 4,0 M en dioxano, 0,2 ml, 0,81 mmol) y se agitó a 25 °C. Después de 3 horas, los volátiles se eliminaron por concentración a presión reducida. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc 3x10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando 10 %-35 % de EtOAc/hexano para dar el **compuesto 207** (4,4 mg, 0,01 mmol, 52 % de rendimiento). ESI (+) m/z 419 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94 (d, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 4,91 (d, 1H), 3,60-3,40 (m, 2H), 1,91 (s a, 2H).

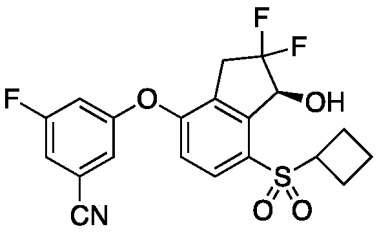
Ejemplo 208



3-((7-(ciclobutilsulfonil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 208)**

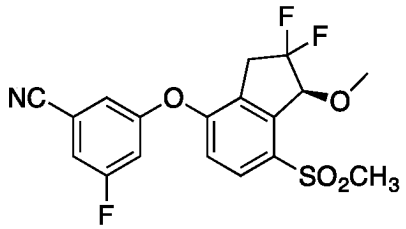
Etapa A: Preparación de 7-(ciclobutiltio)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: A una solución de 4-fluoro-7-sulfanilindan-1-ona (2,5 g, 13,7 mmol) en DMSO (25 ml) se le añadió f-BuOK a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. Después se añadió bromociclobutano (2,78 g, 20,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 7-(ciclobutiltio)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona para usarse directamente en la etapa siguiente sin purificación.
Etapa B: Preparación de 3-((7-(ciclobutilsulfonil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 208):** Preparado de forma similar a la del **ejemplo 205** sustituyendo 4-fluoro-7-(etilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] con 7-(ciclobutiltio)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona en la etapa A. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,73 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (m, 2H), 5,62 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,45 (m 1H), 2,26 (m, 3H), 2,06 (m, 2H).

Ejemplo 209



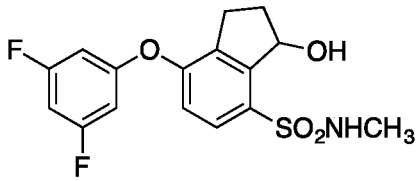
(*S*)-3-((7-(ciclobutilsulfonil)-2,2-difluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 209):** Preparado de forma similar a la del **ejemplo 163** sustituyendo 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxibenzonitrilo con 3-((7-(ciclobutilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en la etapa D. LC-MS ESI (-) m/z 468 (M+HCO2). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (d, 1 H), 7,27-7,24 (m, 1 H), 7,15-7,14 (m, 1 H), 7,06-7,03 (m, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 5,50-5,45 (m, 1 H), 3,70 (d, 1 H), 3,55-3,34 (m, 2 H), 2,67-2,50 (m, 2 H), 2,29-2,17 (m, 2 H), 2,08-2,01 (m, 2 H).

Ejemplo 210



(*S*)-3-((2,2-difluoro-1-metoxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 210):** A una solución en agitación de (*S*)-3-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **Compuesto 163** (20 mg, 0,05 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió carbonato de cesio (34 mg, 0,1 mmol) y MeI (0,02 ml, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-35 % de EtOAc/hexano) proporcionando el **compuesto 210** (6 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (+) m/z 398 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (s a, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,31 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,53-3,32 (m, 2H), 3,19 (s, 3H).

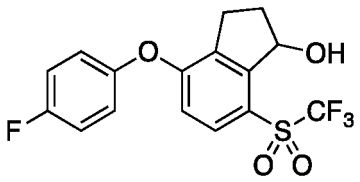
Ejemplo 211



7-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-*N*-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-sulfonamida **(Compuesto 211)**

Etapa A: Preparación de cloruro de 7-fluoro-3-oxo-indan-4-sulfonilo: A una mezcla de *N*-clorosuccinimida (2,95 g, 22 mmol), acetonitrilo (18 ml) y HCl 2 N (3,6 ml) enfriada en un baño de hielo-agua se le añadió O-(7-fluoro-3-oxo-indan-4-il)-*N,N*-dimetilcarbamotioato (1,40 g, 5,5 mmol) en porciones pequeñas para mantener la temperatura entre 5 a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó en el baño de agua fría durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió después en salmuera semisaturada y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificaciones. LCMS ESI (+) m/z 249, 251 (M+H).
Etapa B: Preparación de 7-fluoro-N-metil-3-oxo-indan-4-sulfonamida: A una mezcla en agitación de cloruro de 7-fluoro-3-oxo-indan-4-sulfonilo (520 mg, 2,1 mmol) y clorhidrato de metilamina (169 mg, 2,5 mmol) en diclorometano (21 ml) se le añadió gota a gota trietilamina (0,87 ml, 6,27 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-60 % de EtOAc/hexano) para dar 7-fluoro-N-metil-3-oxo-indan-4-sulfonamida (102 mg, 20 %). LCMS ESI (+) m/z 244 (M+H).
Etapa C: Preparación de 7-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-*N*-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-sulfonamida: Preparada de forma análoga a los procedimientos para el **compuesto 17.** LCMS ESI (-) m/z 354 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,75 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 6,54-6,52 (m, 2H), 5,77-5,71 (m, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,84-2,70 (m, 1H), 2,65 (d, 3H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H).

Ejemplo 212

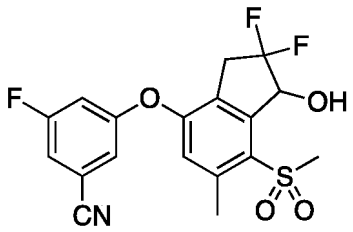


4-(4-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (**Compuesto 212)**

Etapa A: Preparación de 4-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano]: Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (10,6 g, 47,8 mmol) gota a gota a una solución de 4-fluoro-7-(trifluorometilsulfonil)indan-1-ona (27,0 g, 95,7 mmol) y trimetil(2-trimetilsiililoxietoxi)silano (23,7 g, 114,8 mmol) en diclorometano (500 ml) a -78 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con trietilamina y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (500 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para dar 4-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] (25,0 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco.
Etapa B: Preparación de 4-(4-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano]: Una solución de 4'-fluoro-7'-(trifluorometilsulfonil)espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] (0,16 g, 0,5 mmol) y 4-fluorofenol (0,056 g, 0,5 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (10 ml) se trató con carbonato de cesio (0,33 g, 1,0 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano para dar 4-(4-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] (0,12 g, 57%) en forma de un aceite.
Etapa C: Preparación de 4-(4-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: A una solución de 4'-(4-fluorofenoxi)-7'-(trifluorometilsulfonil)espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] (0,12 g, 0,29 mmol) en metanol (5 ml), se le añadió HCl 2 N (2,0 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 4-(4-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (0,09 g, 84 %) en forma de un sólido.

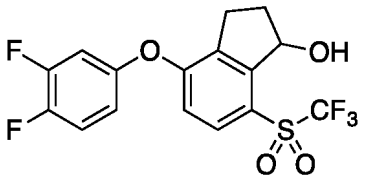
Etapa D: Preparación de 4-(4-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 212):** Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo 205** sustituyendo 3-((7-(etilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo con 4-(4-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona en la etapa C. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,77 (d, 1H), 7,05-7,26 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 5,62 (m, 1H), 3,17-3,30 (m, 2H), 2,98-3,07 (m, 1H), 2,40-2,47 (m, 1H), 2,28-2,37 (m, 1H).

Ejemplo 213



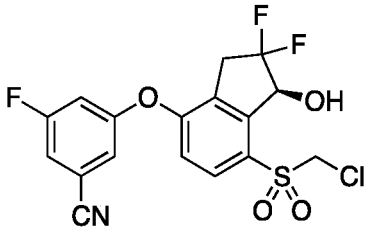
3-((2,2-difluoro-1-hidroxi-6-metil-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 213):** Preparado de forma similar a la del **ejemplo 163.** RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,22-7,25 (m, 1H), 7,08 y 7,12 (m 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,58 y 5,78 (m 1H), 3,69 (d, 1H), 3,20 y 3,23 (s, 3H), 3,08-3,47 (m, 2H), 2,68 (s, 3H).

Ejemplo 214



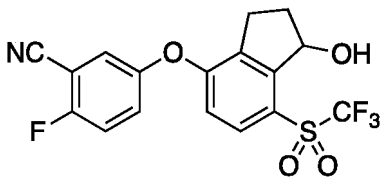
4-(3,4-difluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (**Compuesto 214):** Preparado de forma similar a la del **ejemplo 212**. RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): 7,87 (d, 1H), 7,51-7,64 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,30 (d, 1H), 3,04-3,31 (m, 1H), 2,87-2,95 (m, 1H), 2,11-2,30 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 1H).

Ejemplo 215



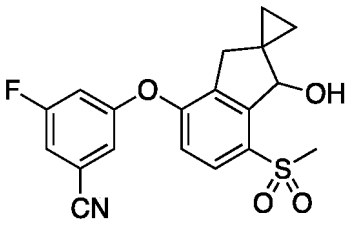
(*S*)-3-((7-((clorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 215):** Separado como una impureza secundaria en la etapa final para la preparación del **compuesto 163.** RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,92 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,63 (dd, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 3,34-3,49 (m, 2H), 3,21 (s, 1H).

Ejemplo 216



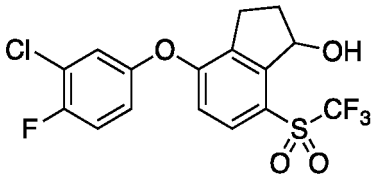
2-fluoro-5-((1-hidroxi-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 216):** Preparado de forma similar a la del **ejemplo 212**. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,83 (d, 1H), 7,26-7,38 (m, 3H), 6,81 (d, 1H), 5,64 (dd, 1H), 3,16-3,25 (m, 2H), 3,00-3,04 (m, 1H), 2,34-2,42 (m, 2H),

Ejemplo 217



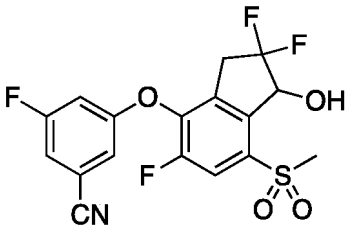
3-fluoro-5-((1'-hidroxi-7'-(metilsulfonil)-1',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,2'-inden]-4'-il)oxi)benzonitrilo (**Compuesto 217):** A una solución de 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (0,1 g, 0,29 mmol) y 1,2-dibromoetano (0,04 ml, 0,43 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadió NaH al 60 % (17,34 mg, 0,72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió metanol (2 ml), seguido de borohidruro sódico (21,9 mg, 0,58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice hexano/acetato de etilo 2:1 para dar el **compuesto 217** (0,01 g, 0,025 mmol, 9 % de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS ESI (-) 418 ($M+HCO_2^-$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,88 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 5,07 (d, 1H), 3,20 (m, 5H), 2,60 (d, 1H), 1,18-1,32 (m, 2H), 0,68-0,87 (m, 2H).

Ejemplo 218



4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 218):** Preparado de forma similar a la del **ejemplo 212.** RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,80 (d, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,63 (m 1H), 3,16-3,29 (m, 2H), 2,96-3,05 (m, 1H), 2,29-2,46 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 219



3-fluoro-5-((2,2,5-trifluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 219)**

Etapa A: Preparación de 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído: A una solución de 4-bromo-2-fluoro-fenol (10 g, 52,4 mmol) en ácido trifluoroacético (50 ml) se le añadió hexametilentetramina (14,7 g, 105 mmol) en tres porciones durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se calentó a 90 °C y se agitó a 90 °C durante 13 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron de forma secuencial agua (60 ml) y una solución acuosa al 50 % de ácido sulfúrico (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución 1 N de ácido clorhídrico, salmuera, se secó (sulfato magnésico), se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió etanol (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se filtró. El sólido recogido se lavó con etanol y se secó para dar 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (7,0 g, 61 %).
Etapa B: Preparación de ácido 3-(5-bromo-2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-fluorofenil)propanoico: Preparado de forma similar a la de la síntesis de ácido 3-[2-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-5-metilsulfanil-fenil]propanoico en la etapa B.
Etapa C: Preparación de 3-(5-bromo-2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-fluorofenil)propanoato de metilo: A una solución de ácido 3-(5-bromo-2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-fluorofenil)propanoico (3,0 g, 7,85 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió H_2SO_4 concentrado (0,01 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 70 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminaron los disolventes a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 3-(5-bromo-2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-fluorofenil)propanoato de metilo (2,2 g, 71 %) en forma de un sólido.

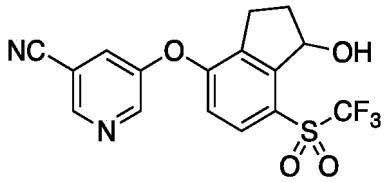
Etapa D: Preparación de 3-(5-(acetiltio)-2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-fluorofenil)propanoato de metilo: Una mezcla de 3-[5-bromo-2-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-fluoro-fenil]propanoato de metilo (2,2 g, 5,6 mmol), CH_3COSK (0,95 g, 8,3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,51 g, 0,56 mmol) y Xantphos (0,48 g, 0,83 mmol) en tolueno (40 ml) y acetona (20 ml) se agitó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar metil 3-(5-(acetiltio)-2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-fluorofenil)propanoato de metilo (1,0 g, 46 %).

Etapa E: Preparación de 3-(2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-fluoro-5-(metiltio)fenil)propanoato de metilo: A una solución de 3-[5-acetilsulfanil-2-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-fluoro-fenil]propanoato de metilo (1,0 g, 2,55 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (1,25 g, 3,83 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió MeI (0,72 g, 5,11 mmol) y la reacción se agitó durante otras 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua y diclorometano y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar metil 3-(2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-fluoro-5-(metiltio)fenil)propanoato de metilo (0,6 g, 64 %) en forma de un sólido.

Etapa F: Preparación de ácido 3-(2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-fluoro-5-(metiltio)fenil)propanoico: A una solución de 3-[2-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-fluoro-5-metilsulfanil-fenil]propanoato de metilo (0,60 g, 1,65 mmol) en metanol (10 ml) y agua (10 ml), se le añadió LiOH (0,079 g, 3,3 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se acidificó con HCl 1 N a pH~3 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida para dar ácido 3-(2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-fluoro-5-(metiltio)fenil)propanoico (0,4 g, 69 %).

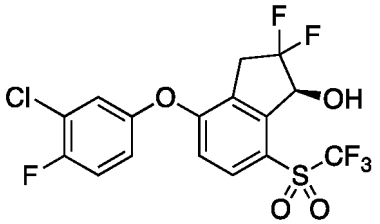
Etapa G: Preparación de 3-fluoro-5-((2,2,5-trifluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 219):** Preparado de forma similar a la del **ejemplo 163.** RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ 7,85 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,38 (dd, 1H), 3,40-3,49 (m, 2H), 3,40 (s, 3H).

Ejemplo 220



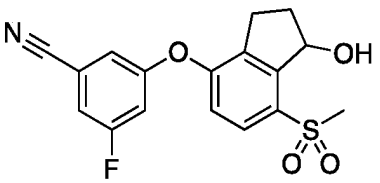
5-((1-hidroxi-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo (**Compuesto 220):** Preparado de forma similar a la del **ejemplo 212.**

Ejemplo 221



(*S*)-4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 221):** Preparado de un modo similar al de la síntesis del **compuesto 185.** LC-MS ESI (-) *m/z* 445, 447 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (d, 1 H), 7,28-7,22 (m, 2 H), 7,02 (d, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 5,43-5,39 (m, 1 H), 3,64-3,47 (m, 2 H), 3,26 (d, 1 H).

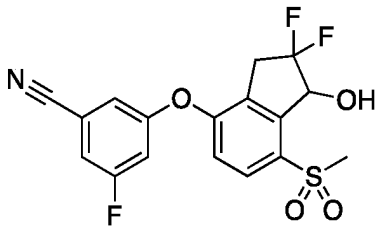
Ejemplo 222



3-fluoro-5-((1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 222):** Se añadió borohidruro sódico (6,6 mg, 0,17 mmol) de una vez a una solución de 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (20,0 mg, 0,06 mmol) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente, después se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre

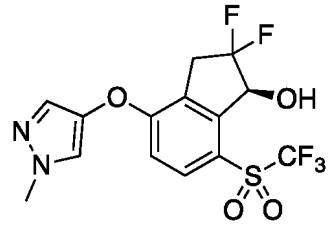
$MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 20-100 % de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el **compuesto 222** (11 mg, 0,032 mmol, 55 % de rendimiento). LC-MS ESI (-) m/z 392 ($M+HCO_2^-$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,84 (d, 1 H), 7,19-7,17 (m, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,00-6,97 (m, 2 H), 5,71-5,68 (m, 1 H), 3,64 (d, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 3,12-3,04 (m, 1 H), 2,84-2,76 (m, 1 H), 2,52-2,43 (m, 1 H), 2,27-2,19 (m, 1 H).

Ejemplo 223



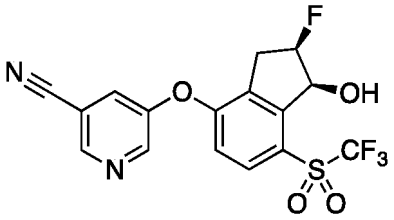
3-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 223):** Se añadió borohidruro sódico (40 mg, 1,1 mmol) de una vez a 3-(2,2-difluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo (200 mg, 0,52 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, se inactivó con HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP, 14 CV, 20-80 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el **compuesto 223** (146 mg, 0,38 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. LC-MS ESI (-) *m/z* 428 ($M+HCO_2^-$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (d, 1 H), 7,27-7,24 (m, 1 H), 7,15-7,14 (m, 1 H), 7,07-7,03 (m, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 5,63-5,58 (m, 1 H), 3,56-3,35 (m, 3 H), 3,24 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 224



(*S*)-2,2-difluoro-4-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 224):** Preparado de un modo similar al de la síntesis del **compuesto 185.** LC-MS ESI (+) *m/z* 399 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,87 (d, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 5,42-5,38 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,59-3,52 (m, 2 H), 3,21 (d, 1 H).

Ejemplo 225



5-(((1*S*,2*R*)-2-fluoro-1-hidroxi-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo

(Compuesto 225)

Etapa A: Preparación de 5-[7'-(trifluorometilsulfonil)espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il]oxipiridin-3-carbonitrilo: Se añadió carbonato de cesio (1,93 g, 5,94 mmol) de una vez a 4'-fluoro-7'-(trifluorometilsulfonil)espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] (775 mg, 2,38 mmol) y 3-ciano-5-hidroxipiridina (371 mg, 3,1 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (15 ml), después se calentó hasta 100 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con metil t-butil éter, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. Se usó 5-[7'-(trifluorometilsulfonil)espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il]oxipiridin-3-carbonitrilo en bruto sin más purificación. LC-MS ESI (+) *m/z* 427 (M+H).

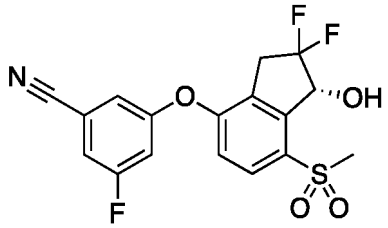
Etapa B: Preparación de 5-[1-oxo-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxipiridin-3-carbonitrilo: Se añadió HCl concentrado (3,24 ml, 9,38 mmol) a 5-[7'-(trifluorometilsulfonil)espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il]oxipiridin-3-

carbonitrilo (1,0 g, 2,35 mmol) en acetona (15 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (25 g SNAP Ultra, 14 CV, 20-100 % de acetato de etilo/hexano) proporcionando 5-[1-oxo-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxipiridin-3-carbonitrilo (737 mg, 1,93 mmol, 82 % de rendimiento). LC-MS ESI (+) *m/z* 383 (M+H).

Etapa C: Preparación de 5-[2-fluoro-1-oxo-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxipiridin-3-carbonitrilo: Se añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (499 mg, 1,4 mmol) de una vez a 5-[1-oxo-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxipiridin-3-carbonitrilo (269 mg, 0,7 mmol) en 2-propanol (10 ml) a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo hasta que la reacción se completó según se determinó mediante LC-MS. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se secó al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP Ultra, 14 CV, 20-100 % de acetato de etilo/hexano) proporcionando 5-[2-fluoro-1-oxo-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxipiridin-3-carbonitrilo (260 mg, 0,65 mmol, 92 % de rendimiento). LC-MS ESI (-) *m/z* 399 (M-H).

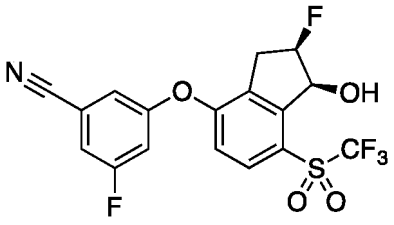
Etapa D: Preparación de 5-[(1*S*,2*R*)-2-fluoro-1-hidroxi-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxipiridin-3-carbonitrilo (**Compuesto 225):** Se añadió cloro{[(1*R*,2*R*)-(-)-2-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfonil)amido}(p-cimeno)rutenio (II) (2,1 mg, 0,007 mmol) de una vez a una mezcla enfriada en hielo de 5-[2-fluoro-1-oxo-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxipiridin-3-carbonitrilo (130 mg, 0,32 mmol), trietilamina (91 µl, 0,65 mmol) y ácido fórmico (37 µl, 0,97 mmol) en diclorometano (5 ml), después se selló con un tapón de teflón y se colocó en un refrigerador a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre gel de sílice (10 g SNAP Ultra, 14 CV, 20-100 % de acetato de etilo/hexano) proporcionando el **compuesto 225** (112 mg, 0,28 mmol, 86 % de rendimiento). LC-MS ESI (-) *m/z* 401 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,82 (d, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,71-7,69 (m, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 5,64-5,59 (m, 1 H), 5,46-5,31 (m, 1 H), 3,36-3,27 (m, 2 H), 3,19 (d, 1 H).

Ejemplo 226



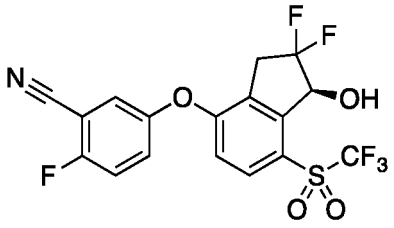
(*R*)-3-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 226):** Preparado de forma similar de acuerdo con la etapa F en la síntesis del **compuesto 163** sustituyendo cloro {[(1*S*,2*S*)-(-)-2-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfonil)amido}(p-cimeno)rutenio (II) por cloro {[(1*R*,2*R*)-(-)-2-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfonil)amido}(p-cimeno)rutenio (II). LC-MS ESI (-) *m/z* 428 (M+HCO_2^-); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (d, 1 H), 7,27-7,24 (m, 1 H), 7,15-7,14 (m, 1 H), 7,07-7,03 (m, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 5,63-5,58 (m, 1 H), 3,56-3,35 (m, 3 H), 3,24 (s, 3 H).

Ejemplo 227



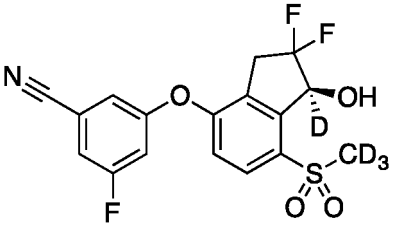
3-fluoro-5-(((1*S*,2*R*)-2-fluoro-1-hidroxi-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 227):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **compuesto 225,** etapas A-D. LC-MS ESI (-) *m/z* 464 (M+HCO_2^-); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94 (d, 1 H), 7,31-7,29 (m, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,11-7,08 (m, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 5,62-5,58 (m, 1 H), 5,40-5,27 (m, 1 H), 3,40-3,26 (m, 2 H), 3,20 (d, 1 H).

Ejemplo 228



(*S*)-5-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 228):** Preparado de un modo similar al de la síntesis del **compuesto 185**. LC-MS ESI *m/z* 436 (M- H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,90 (d, 1 H), 7,42-7,30 (m, 3 H), 6,86 (d, 1 H), 5,42 (dd, 1 H), 3,58-3,47 (m, 2 H), 3,32 (d, 1 H).

Ejemplo 229



3-[(1*S*)-1-deuterio-2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(trideuteriometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 229)**

Etapa A: Preparación de 2-hidroxi-5-(trideuteriometilsulfanil)benzaldehído: A una suspensión de 4-(trideuteriometilsulfanil)fenol (13,9 g, 77,4 mmol) y paraformaldehído (13,9 g, 464 mmol) en acetonitrilo (55 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de magnesio (11,8 g, 124 mmol) seguido de trietilamina (27 ml, 193 mmol). La mezcla de reacción se calentó después a 68 °C en un baño de aceite hasta que se completó según se determinó mediante LC-MS (2,5 horas). La mezcla de reacción de color amarillo se enfrió a 0 °C, después se inactivó mediante la adición gota a gota de HCl 1 N (60 ml) y se extrajo con metil t-butil éter (3 x 60 ml). Los sólidos se eliminaron por filtración. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se separó y se lavó con metil t-butil éter y después se secó al vacío proporcionando 2-hidroxi-5-(trideuteriometilsulfanil)benzaldehído. El material en bruto restante en las aguas madre se purificó sobre gel de sílice (100 g SNAP Ultra, 14 CV, 5-100 % de acetato de etilo/hexano) proporcionando 2-hidroxi-5-(trideuteriometilsulfanil)benzaldehído en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa B: Preparación de ácido 2-oxo-6-(trideuteriometilsulfanil)cromen-3 carboxílico: A una solución de 2-hidroxi-5-(trideuteriometilsulfanil)benzaldehído (4,65 g, 27 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (3,91 g, 27 mmol) en etanol al 95 % (70 ml) se le añadió fosfato potásico tribásico (0,58 g, 2,7 mmol) en agua (210 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora (ligeramente exotérmico). La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N a pH ~3-4. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después hexano/metil t-butil éter 5:1 y se secó para dar ácido 2-oxo-6-(trideuteriometilsulfanil)cromen-3-carboxílico (5,95 g, 25 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa C: Preparación de ácido 3-[2-hidroxi-5-(trideuteriometilsulfanil)fenil]propanoico: Se añadió trietilamina (8,3 ml, 60 mmol) lentamente a ácido fórmico (5,6 ml, 149 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (12 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a 100 °C (internos), después se añadió ácido 2-oxo-6-(trideuteriometilsulfanil)cromen-3-carboxílico (5,95 g, 24,9 mmol) en 5 porciones (~1,2 g cada 5 minutos). Después de la adición (aprox. 30 minutos), la mezcla de reacción se agitó a 100 °C (internos) durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió NaOH 6 N (49,74 ml, 149,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió metil t-butil éter (40 ml). La capa acuosa se separó, se acidificó con HCl concentrado a pH ~3-4 y se extrajo con metil t-butil éter (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida para dar ácido 3-[2-hidroxi-5-(trideuteriometilsulfanil)fenil]propanoico (4,8 g, 22,4 mmol, 90 % de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa D: Preparación de ácido 3-[2-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-5(trideuteriometilsulfanil)fenil]propanoico: Una suspensión de ácido 3-[2-hidroxi-5-(trideuteriometilsulfanil)fenil]propanoico (4,82 g, 22,4 mmol), 3,5-difluorobenzonitrilo (6,23 g, 44,8 mmol) y carbonato de cesio (16,1 g, 49,3 mmol) en dimetilsulfóxido (22 ml) se agitó a 72,6 °C (internos) durante 7 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua (50 ml) y MTBE (50 ml). La capa orgánica se separó, la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH~3-4 con agitación y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío proporcionando ácido 3-[2-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-5-(trideuteriometilsulfanil)fenil]propanoico, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LC-MS ESI (-) *m/z* 333 (M-H).

Etapa E: Preparación de 3-fluoro-5-[1-oxo-7-(trideuteriometilsulfanil)indan-4-illoxi-benzonitrilo: Se añadió DMF (10 µl) a ácido 3-[2-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-5-(trideuteriometilsulfanil)fenil]propanoico (7,48 g, 22,4 mmol) en

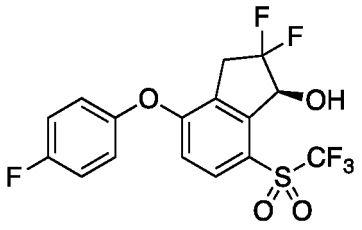
diclorometano (40 ml) a temperatura ambiente seguido de cloruro de oxalilo (2,1 ml, 24,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas, después se añadió gota a gota a tricloroalumano (5,97 g, 44,7 mmol) en diclorometano (40 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió después a 0 °C, se inactivó gota a gota con HCl 1 N (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (50 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró a través de una capa de gel de sílice, se lavó con diclorometano/metil t-butil éter 1:1 y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en acetonitrilo/agua 2:1 (35 ml) y se agitó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con MeCN/agua 2:1 (10 ml) y después se secó al vacío proporcionando 3-fluoro-5-[1-oxo-7-(trideuteriometilsulfanil)indan-4-il]oxi-benzonitrilo (5,0 g, 15,8 mmol, 71 % de rendimiento en dos etapas). LC-MS ESI (+) *m/z* 317 (M+H).

Etapa F: Preparación de 3-fluoro-5-[1-oxo-7-(trideuteriometilsulfonil)indan-4-il]oxi-benzonitrilo: Se añadió Oxone® (21,4 g, 34,8 mmol) de una vez a una suspensión de 3-fluoro-5-[1-oxo-7(trideuteriometilsulfanil)indan-4-il]oxibenzonitrilo (5,0 g, 15,8 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (50 ml) y agua (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Los sólidos se eliminaron por filtración, después el acetonitrilo se eliminó al vacío. El residuo se suspendió en agua (25 ml) y se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se aclaró con agua (100 ml), se lavó con metil t-butil éter (50 ml) y después se secó al vacío proporcionando 3-fluoro-5-[1-oxo-7-(trideuteriometilsulfonil)indan-4-il]oxi-benzonitrilo (4,8 g, 13,8 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS ESI (+) *m/z* 349 (M+H).

Etapa G: Preparación de 3-[2,2-difluoro-1-oxo-7-(trideuteriometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo: Se añadió 3-metoxipropan-1-amina (913 µl, 9,0 mmol) a 3-fluoro-5-[1-oxo-7-(trideuteriometilsulfonil)indan-4-il]oxi-benzonitrilo (2,6 g, 7,5 mmol) y ácido 2,2-dimetilpropanoico (76 mg, 0,75 mmol) en una mezcla de ciclohexano (40 ml) y tolueno (40 ml) a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo con eliminación azeotrópica del agua mediante un purgador Dean-Stark durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una frita y después se concentró al vacío para dar 3-fluoro-5-[(1E/Z)-1-(3-metoxipropilimino)-7-(trideuteriometilsulfonil)indan-4-il]oxi-benzonitrilo en bruto. Se añadió una solución de 3-fluoro-5-[(1E/Z)-1-(3-metoxipropilimino)-7-(trideuteriometilsulfonil)indan-4-il]oxi-benzonitrilo (3,13 g, 7,5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) gota a gota mediante una jeringa a Select-fluor® (6,6 g, 18,7 mmol) y sulfato sódico (2,12 g, 14,9 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a 60 °C, después se agitó hasta que se completó según se determinó mediante LC-MS (1 hora). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 50 ml de agua. Se añadió HCl concentrado (2,5 ml, 30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El acetonitrilo se eliminó al vacío, después se filtraron los sólidos, se lavó con agua, metil t-butil éter y después se secó al vacío proporcionando 3-[2,2-difluoro-1-oxo-7-(trideuteriometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (2,2 g, 5,7 mmol, 77 % de rendimiento). LC-MS ESI (+) *m/z* 402 ($M+NH_4^+$).

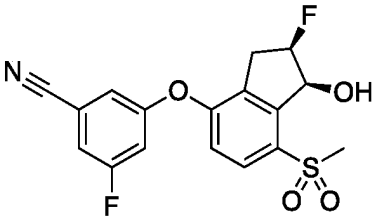
Etapa H: Preparación de 3-[(1*S*)-1-deuterio-2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(trideuteriometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 229):** Se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (58 mg, 0,09 mmol) de una vez a una solución enfriada con hielo de 3-[2,2-difluoro-1-oxo-7-(trideuteriometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (3,53 g, 9,17 mmol), trietilamina (2,56 ml, 18,4 mmol) y deuterioformiato de deuterio (1,09 ml, 27,6 mmol). El matraz de reacción se cerró herméticamente con un septo de goma con un globo flexible y se colocó en un refrigerador a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta que quedaron ~10 ml de disolvente, después se purificó directamente sobre gel de sílice (25 g SNAP Ultra, 14 CV, 10-60 % de EtOAc/hexano) proporcionando el **compuesto 229,** que se purificó adicionalmente disolviendo en reflujo etanol al 95 % (10 ml), enfriando después lentamente hasta temperatura ambiente con agitación para dar un sólido cristalino de color blanco (2,44 g, 6,3 mmol, 69 % de rendimiento). LC-MS ESI (-) *m/z* 432 ($M+HCO_2^-$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92 (d, 1 H), 7,26-7,24 (m, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,06-7,03 (m, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 3,56-3,35 (m, 3 H).

Ejemplo 230



(*S*)-2,2-difluoro-4-(4-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (**Compuesto 230):** Preparado de una forma similar a como para la síntesis del **compuesto 185.** LC-MS ESI (-) *m/z 411* (M-H); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (d, 1 H), 7,19-7,08 (m, 4 H), 6,83 (d, 1 H), 5,42 (dd, 1 H), 3,65-3,49 (m, 2 H), 3,25 (dd, 1 H).

Ejemplo 231

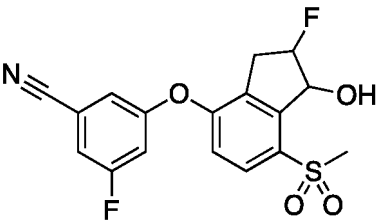


3-fluoro-5-(((1*S*,2*R*)-2-fluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 231)**

Etapa A: Preparación de 3-fluoro-5-((2-fluoro-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo: Se añadió Selectfluor® (18,1 g, 51 mmol) de una vez a 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (11 g, 31,9 mmol) en metanol (300 ml) a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos se lavaron con acetato de etilo, después el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío proporcionando 3-fluoro-5-(2-fluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo en forma de una espuma de color amarillo claro que se usó sin más purificación. LC-MS ESI (+) *m/z* 364 (M+H).

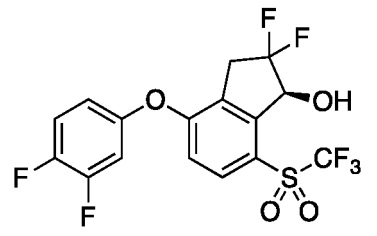
Etapa B: Preparación de 3-fluoro-5-(((1*S*,2*R*)-2-fluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 231):** Se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (203 mg, 0,32 mmol) de una vez a una solución enfriada con hielo de 3-fluoro-5-(2-fluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (11,6 g, 31,8 mmol), trietilamina (8,9 ml, 63,7 mmol) y ácido fórmico (3,6 ml, 95,5 mmol) en diclorometano (200 ml). El matraz de reacción se cerró herméticamente con un septo equipado con un globo flexible y se colocó en un refrigerador a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío hasta que quedaron ~25 ml de disolvente. Aproximadamente el 50 % del material precipitó en la parte superior de la columna (100 g SNAP Ultra, 14 CV, 15-80 % de acetato de etilo/hexanos). El sólido se eliminó y el material absorbido en la columna se purificó. El material precipitado se disolvió en 250-300 ml de diclorometano templado, después se purificó sobre un lecho de gel de sílice eluyendo con 50 %, después 60 % de acetato de etilo/hexano proporcionando el **compuesto 231** (9,65 g, 26,4 mmol, 83 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC quiral (>99 % de ee). LC-MS ESI (+) *m/z* 383 ($M+NH_4^+$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92 (d, 1 H), 7,21-7,20 (m, 1 H), 7,12-7,11 (m, 1 H), 7,03-6,98 (m, 2 H), 5,71-5,65 (m, 1 H), 5,46-5,33 (m, 1 H), 3,66 (dd, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 3,27-3,05 (m, 2 H).

Ejemplo 232



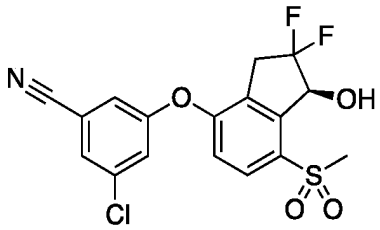
3-fluoro-5-((2-fluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 232):** Se añadió borohidruro sódico (5,2 mg, 0,14 mmol) de una vez a 3-fluoro-5-(2-fluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (25 mg, 0,07 mmol) en metanol (0,5 ml) a temperatura ambiente y se ajustó hasta que se completó según se determinó mediante LC-MS. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua, se extrajo con metil t-butil éter, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP Ultra, 14 CV, 20-100 % de acetato de etilo/hexano) proporcionando el **compuesto 232** (14 mg, 0,04 mmol, 56 % de rendimiento) como el isómero *cis*. LC-MS ESI (+) *m/z* 383 ($M+NH_4^+$). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92 (d, 1 H), 7,21-7,20 (m, 1 H), 7,12-7,11 (m, 1 H), 7,03-6,98 (m, 2 H), 5,71-5,65 (m, 1 H), 5,46-5,33 (m, 1 H), 3,66 (dd, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 3,27-3,05 (m, 2 H).

Ejemplo 233



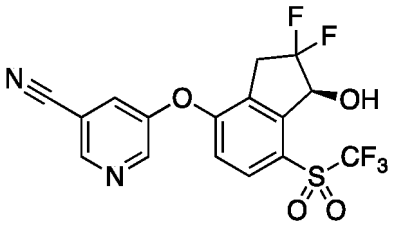
(*S*)-4-(3,4-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 233):** Preparado de un modo similar al de la síntesis del **compuesto 185.** LC-MS ESI (-) *m/z* 429 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88 (d, 1 H), 7,32-7,25 (m, 1 H), 7,03-6,98 (m, 1 H), 6,91-6,86 (m, 2 H), 5,42 (dd, 1 H), 3,64-3,47 (m, 2 H), 3,22 (d, 1 H).

Ejemplo 234



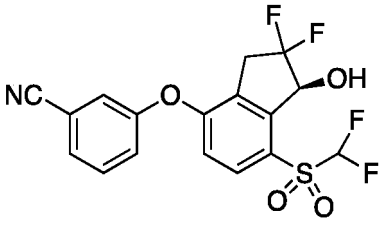
(*S*)-3-cloro-5-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 234):** Preparado de forma similar de acuerdo con las etapas A-F en la síntesis del **compuesto 163.** LC-MS ESI (-) *m/z* 444 ($M+HCO_2^-$). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92 (d, 1 H), 7,52-7,51 (m, 1 H), 7,32-7,31 (m, 1 H), 7,25-7,24 (m, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 5,62-5,58 (m, 1 H), 3,56-3,35 (m, 3 H), 3,24 (s, 3 H).

Ejemplo 235



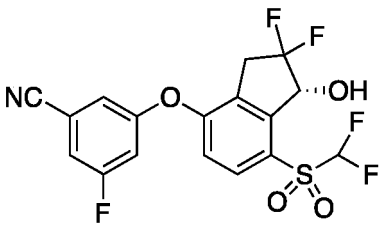
(*S*)-5-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo **(Compuesto 235):** Preparado de un modo similar al de la síntesis del **compuesto 163.** LC-MS ESI (-) *m/z* 419 (M-H). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,84 (d, 1 H), 8,73 (d, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,75-7,74 (m, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 5,45 (dd, 1 H), 3,64-3,48 (m, 2 H), 3,31 (d, 1 H).

Ejemplo 236



(*S*)-3-((7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 236):** Preparado de forma similar a la de la síntesis del **compuesto 15.** LCMS ESI (+) *m/z* 419 (M+NH4); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,89 (d, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,44 (t, 1H), 5,51 (dd, 1H), 5,63-5,45 (m, 2H), 3,37 (d, 1H).

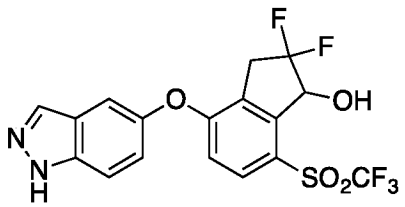
Ejemplo 237



(*R*)-3-((7-((difluorometil)sulfonil)-2,2-difluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto**

237): Preparado de forma similar a la de la síntesis del **compuesto 15** salvo por que se sustituyó el RuCl(p-cimeno)[(*R,R*)-Ts-DPEN] con RuCl(p-cimeno)[(*S,S*)-Ts-DPEN]. Tiempo de retención de la HPLC: 2,19 minutos.

Ejemplo de referencia 238



4-((1*H*-indazol-5-il)oxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (**Compuesto 238)**

Etapa A: 4-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano]: Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (10,6 g, 47,8 mmol) gota a gota a una solución de 4-fluoro-7-(trifluorometilsulfonil)indan-1-ona (27 g, 95,7 mmol) y trimetil(2-trimetilsililoxietoxi)silano (23,7 g, 115 mmol) en diclorometano (500 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se inactivó con trietilamina y se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (500 ml) y la capa orgánica se lavó con 2 x 200 ml de agua, después 1 x 500 ml de solución saturada de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó ($NaSO_4$) y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 20 % en hexano para dar 4-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] (2,1 g, 6,4 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa B: 5-((7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-il)oxi)-1*H*-indazol: Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (64,4 mg, 0,77 mmol) a un vial que contenía 4-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] (100 mg, 0,31 mmol) y 1*H*-indazol-5-ol (61,7 mg, 0,46 mmol) en DMF (2,5 ml). El recipiente cerrado herméticamente se calentó a 80 °C durante un total de 10,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío. El sólido se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 80 % de EtOAc:hexano para proporcionar 5-((7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-il)oxi)-1*H*-indazol (59 mg, 0,133 mmol, 43 % de rendimiento. *m/z* (ES-API-pos) [M+1] = 441.

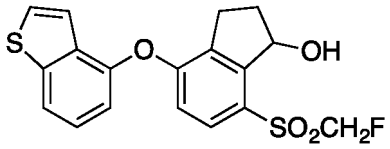
Etapa C: 4-((1*H*-indazol-5-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Se añadió ácido clorhídrico (6 M, 0,066 ml, 0,4 mmol) a una solución de 5-((7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-il)oxi)-1*H*-indazol (59 mg, 0,13 mmol) en acetona (3,0 ml) y agua (0,50 ml). La mezcla se agitó a 50 °C. Después de 3,5 horas, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso diluido. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar 4-((1*H*-indazol-5-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (48 mg, 0,12 mmol, 91 % de rendimiento en forma de una película de color amarillo claro. *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 397.

Etapa D: (E/Z)-4-((1*H*-Indazol-5-il)oxi)-*N*-(3-metoxipropil)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina: Se añadió ácido 2,2-dimetilpropanoico (2,5 mg, 0,024 mmol) a una mezcla de 4-((1*H*-indazol-5-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (48 mg, 0,12 mmol) y 3-metoxipropan-1-amina (0,03 ml, 0,3 mmol) en tolueno (4 ml) y ciclohexano (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con un Hickman todavía unido. Después de 5 horas, la mezcla de reacción enfriada se evaporó y el residuo se usó tal cual en la siguiente etapa.

Etapa E: 4-((1*H*-indazol-5-il)oxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Se añadió ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (Selectfluor®, 106 mg, 0,3 mmol) a un matraz que contenía (/ZE)-4-((1*H*-indazol-5-il)oxi)-*N*-(3-metoxipropil)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina (56 mg, 0,12 mmol) y sulfato sódico (43 mg, 0,30 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Este se calentó a 60 °C. Después de 30 minutos, se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,36 ml, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y después se repartió entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para proporcionar 4-((1*H*-indazol-5-il)oxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (31 mg, 0,073 mmol, 61 % de rendimiento). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 433.

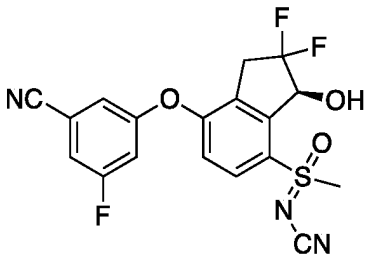
Etapa F: 4-((1*H*-indazol-5-il)oxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 238):** Se añadió borohidruro sódico (1,6 mg, 0,043 mmol) a una solución de 4-((1*H*-indazol-5-il)oxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (18 mg, 0,043 mmol) en metanol (3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el **compuesto 238** (18 mg, 0,042 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de una película incolora. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,35 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,44 (d, 1H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,40 (s a, 1H). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 435.

Ejemplo de referencia 239



4-(benzo[*b*]tiofen-4-iloxi)-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 239**): Se añadió borohidruro sódico (0,45 mg, 0,01 mmol) a una solución de 4-(benzo[*b*]tiofen-4-iloxi)-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (4,1 mg, 0,01 mmol) (Ejemplo 242, etapa B) en metanol (2 ml). Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el **compuesto 239** (3,6 mg, 0,009 mmol, 87 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,78 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,73-5,68 (m, 1H), 5,38-5,12 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H). *m/z* (ES-API-pos) [M+ácido fórmico] = 459.

Ejemplo 240



Isómero 1 de N-((*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida **(Compuesto 240)**

Etapa A: N-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3--hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida: Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (79,3 mg, 0,94 mmol) a una solución de 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo (86,27 mg, 0,63 mmol) y N-((7-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (80 mg, 0,31 mmol) (Ejemplo 189, etapa C) en DMF (3 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante un fin de semana. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaOH acuoso diluido. El EtOAc se lavó con agua, dos porciones de salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna de fase inversa 25M de Biotage con un gradiente del 20 % al 90 % de ACN:agua para proporcionar N-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (80 mg, 0,21 mmol, 69 % de rendimiento). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 372.

Etapa B: N-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida: Se añadió peryodinano de Dess-Martin (192 mg, 0,45 mmol) a una solución de N-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (200 mg, 0,54 mmol) en diclorometano (50 ml). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y tiosulfato sódico acuoso y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa de EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar N-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (174 mg, 0,47 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de una película incolora. *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 370.

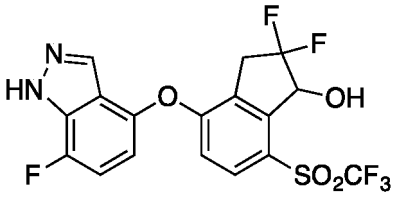
Etapa C: (E/Z)-N-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-((3-metoxipropil)imino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida: Se añadió ácido piválico (9,4 mg, 0,09 mmol) a una mezcla de N-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (170 mg, 0,46 mmol) y 3-metoxipropilamina (0,12 ml, 1,2 mmol) en ciclohexano (7 ml) y tolueno (7 ml). La mezcla se calentó a reflujo con un Hickman todavía unido. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se usó tal cual en la etapa siguiente.

Etapa D: *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida: Se añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (406 mg, 1,15 mmol) a una mezcla de (E/Z)-*N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-((3-metoxipropil)imino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (202 mg, 0,46 mmol) y sulfato sódico (162 mg, 1,15 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se calentó a 70 °C. Después de 3,5 horas, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc, se absorbió sobre gel de sílice y se cromatografió en una columna SNAP de 25 g de Biotage con un gradiente del 50 % al 100 % de EtOAc:hexano para proporcionar N-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (48 mg, 0,118 mmol, 26 % de rendimiento. *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 406.

Etapa E: *N*-(((*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-

sulfanilideno)cianamida **(Compuesto 240):** Se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (1,5 mg, 0,020 mmol) a una solución rociada con nitrógeno, enfriada con hielo de *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (49 mg, 0,120 mmol), trietilamina (0,022 ml, 0,16 mmol) y ácido fórmico (0,01 ml, 0,24 mmol) en diclorometano (5 ml). El matraz se puso en un refrigerador a 4 °C durante un fin de semana. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 20 % al 80 % de EtOAc:hexano para proporcionar un sólido, que se trituró dos veces con cloroformo para proporcionar el **compuesto 240** (8,6 mg, 0,021 mmol, 18 % de rendimiento) en forma de un único diastereómero con un 93 % de e.d. mediante cromatografía quiral. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,01 (d, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 5,56 (d, 1H), 3,78-3,61 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,55-3,47 (m, 1H). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 408.

Ejemplo de referencia 241

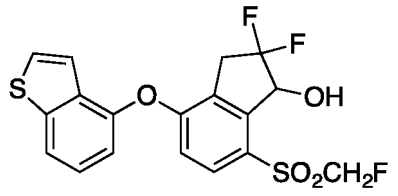


2,2-difluoro-4-((7-fluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 241)**

Etapa A: 2,2-difluoro-4-((7-fluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Se añadió ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (129 mg, 0,36 mmol) a un matraz que contenía (E/Z)-4-((1*H*-indazol-4-il)oxi)-*N*-(3-metoxipropil)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina (68 mg, 0,15 mmol) (Ejemplo de referencia 243, etapa C) y sulfato sódico (52 mg, 0,36 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 6 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico (1 M, 0,44 ml, 0,440 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y se repartió entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para proporcionar 2,2-difluoro-4-((7-fluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (9 mg, 0,02 mmol, 14 % de rendimiento); *m/z* (ES-API-neg) [M-H] = 449; 4-((1*H*-indazol-4-il)oxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (12 mg, 0,03 mmol, 19 % de rendimiento), *m/z* (ES-API-neg) [M-H] = 431 y 2,2-difluoro-4-((5-fluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (10 mg, 0,023 mmol, 16 % de rendimiento); *m/z* (ES-API-neg) [M-H] = 449.

Etapa B: 2,2-difluoro-4-((7-fluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 241):** Se añadió borohidruro sódico (0,76 mg, 0,020 mmol) a una solución de 2,2-difluoro-4-((7-fluoro-1*H*- indazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (9 mg, 0,02 mmol) en metanol (3 ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP Ultra de 10 g de Biotage con un gradiente del 0 % al 50 % de EtOAc:diclorometano para proporcionar el **compuesto 241** (3,4 mg, 0,0075 mmol, 38 % de rendimiento) en forma de una película incolora. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,55 (s a, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 5,46 (d, 1H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,34 (s a, 1H); *m/z* (ES-API-pos) [M+1] = 453.

Ejemplo de referencia 242



4-(benzo[*b*]tiofen-4-iloxi)-2,2-difluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 242)**

Etapa A: 4-(benzo[*b*]tiofen-4-iloxi)-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano]: Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (51 mg, 0,6 mmol) a un recipiente que contenía 4'-fluoro-7'-(fluorometilsulfonil)espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] (70 mg, 0,24 mmol) (Ejemplo 63, etapa A) y benzotiofen-4-ol (65 mg, 0,43 mmol) en DMF (1,5 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 9,5 horas, después se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con 2 porciones de salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 80 % de EtOAc:hexano para proporcionar 4-

(benzo[*b*]tiofen-4-iloxi)-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] (62 mg, 0,15 mmol, 61 % de rendimiento).

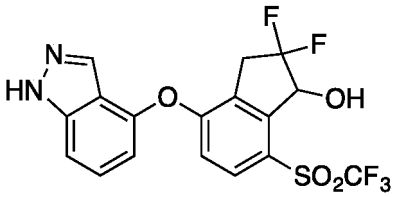
Etapa B: 4-(benzo[*b*]tiofen-4-iloxi)-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Se añadió piridin-1-io-4-metilbencenosulfonato (43 mg, 0,17 mmol) a una solución de 4-(benzo[*b*]tiofen-4-iloxi)-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] (62 mg, 0,15 mmol) en acetona (4 ml) y agua (0,50 ml) en un recipiente. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna de fase inversa 12+M de Biotage con un gradiente del 20 % al 80 % de ACN:agua para proporcionar 4-(benzo[*b*]tiofen-4-iloxi)-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (27 mg, 0,072 mmol, 49 % de rendimiento). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 377.

Etapa C: (E/Z)-4-(benzo[*b*]tiofen-4-iloxi)-7-((fluorometil)sulfonil)-*N*-(3-metoxipropil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina: Se añadió ácido 2,2-dimetilpropanoico (2,21 mg, 0,02 mmol) a un matraz que contenía una suspensión de 4-(benzo[*b*]tiofen-4-iloxi)-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (27 mg, 0,072 mmol) y 3-metoxipropan-1-amina (0,01 ml, 0,11 mmol) en una mezcla de tolueno (3 ml) y ciclohexano (3 ml). Este se calentó a reflujo con un Hickman todavía unido. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se evaporó y el producto en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa.

Etapa D: 4-(benzo[*b*]tiofen-4-iloxi)-2,2-difluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Se añadió ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (63 mg, 0,18 mmol) a un recipiente que contenía (E/Z)-4-(benzo[*b*]tiofen-4-iloxi)-7-((fluorometil)sulfonil)-*N*-(3-metoxipropil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina en bruto (32 mg, 0,07 mmol) y sulfato sódico (25 mg, 0,18 mmol) en acetonitrilo (3 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se trató con agua (1 ml) y HCl (6 M, 0,5 ml), se agitó durante 15 minutos y la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP Ultra de 10 g de Biotage con un gradiente del 20 % al 80 % de EtOAc:hexano gradiente para proporcionar 4-(benzo[b]tiofen-4-iloxi)-2,2-difluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (4 mg, 0,01 mmol, 14 % de rendimiento). *m/z* (ES-API-pos) [M+H+H_2O] = 430.

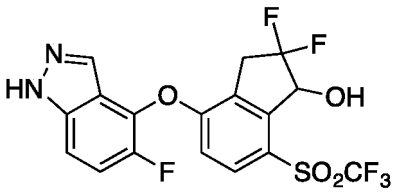
Etapa E: 4-(benzo[b]tiofen-4-iloxi)-2,2-difluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 242):** Se añadió borohidruro sódico (0,5 mg, 0,012 mmol) a una solución de 4-(benzo[b]tiofen-4-iloxi)-2,2-difluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (4 mg, 0,012 mmol) en metanol (2 ml). Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el **compuesto 242** (3,6 mg, 0,009 mmol, 87 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83-7,76 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,61-5,11 (m, 3H), 3,71-3,57 (m, 2H), 3,30 (s a, 1H). *m/z* (ES-API-pos) [M+ácido fórmico] = 459.

Ejemplo de referencia 243



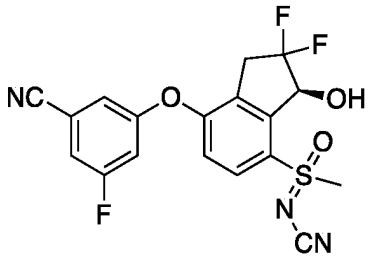
4-((1*H*-indazol-4-il)oxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**Compuesto 243**): Preparado de forma similar a la descrita para el **compuesto 241**. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,45 (s a, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 5,46 (d, 1H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,44 (s a, 1H). *m/z* (ES- API-pos) [M+H] = 435.

Ejemplo de referencia 244



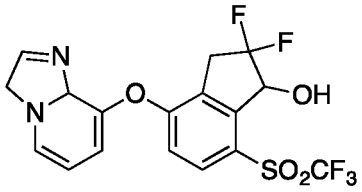
2,2-difluoro-4-((5-fluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (**Compuesto 244**): Preparado de forma similar a la descrita para el **compuesto 241**. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,35 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,46 (d, 1H), 3,74-3,59 (m, 2H), 3,36 (s a, 1H). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 453.

Ejemplo 245



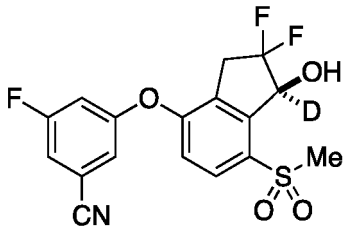
Isómero 2 de *N*-((*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (**Compuesto 245**): Aislado con un 69 % de pureza determinada por cromatografía quiral (contaminado con el **compuesto 240**). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 4,22 (s a, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,60-3,40 (m, 2H). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 408.

Ejemplo de referencia 246



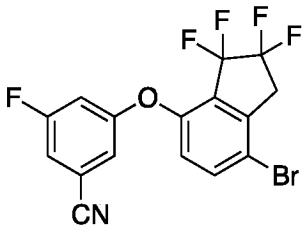
4-((3,8a-dihidroimidazo[,2-a]piridin-8-il)oxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 246):** Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo de referencia 238,** sustituyendo 3,8a-dihidroimidazo[1,2-a]piridin-8-ol por 1*H*-indazol-5-ol en la etapa B. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,88-6,81 (m, 2H), 5,43 (d, 1H), 3,76-3,63 (m, 2H), 3,51 (s a, 1H). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 435.

Ejemplo 247



(*S*)-3-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il-1-d)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 247):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 229.** Se determinó que el ee era >99 % mediante análisis por RMN ^{19}F del éster de Mosher correspondiente. Tiempo de retención en la columna de HPLC quiral: 2,05 min. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 385; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (d, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 2H), 3,56-3,34 (m, 3H), 3,24 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 248



3-((7-bromo-2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 248)**

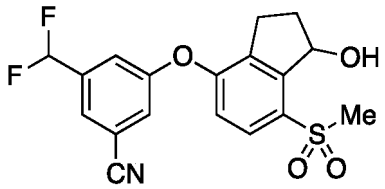
Etapa A: Preparación de 3-(4-bromo-3-formilfenoxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se trató una solución de 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (1,50 g, 7,46 mmol) y 3,5-difluorobenzonitrilo (3,11 g, 22,4 mmol) en dimetilsulfóxido (15,5 ml) con fosfato potásico tribásico (1,90 g, 8,95 mmol) y se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción

se vertió en 150 ml de agua y se extrajo con Et_2O 3 x 30 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 20 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 5-10 % de EtOAc/hexano para proporcionar 3-(4-bromo-3-formilfenoxi)-5-fluorobenzonitrilo (1,06 g, 44 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 320, 322.

Etapa B: Preparación de 3-(4-bromo-3-(2,2-difluorovinil)fenoxi)-5-fluorobenzonitrilo: Una solución de 3-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-5-fluoro-benzonitrilo (317,0 mg, 0,99 mmol), clorodifluoroacetato de sodio (452,9 mg, 2,97 mmol) y trifenilfosfina (259,7 mg, 0,99 mmol) en DMF (4,95 ml) se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 30 ml de agua y se extrajo con Et_2O 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 20 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 5-15 % de EtOAc/hexano para proporcionar 3-(4-bromo-3-(2,2-difluorovinil)fenoxi)-5-fluorobenzonitrilo en forma de un aceite amarillo claro (273 mg, 78 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,62 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,93 (dt, 1H), 6,82 (dd, 1H), 5,70 (dd, 1H).

Etapa C: Preparación de 3-((7-bromo-2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Una solución de 3-[4-bromo-3-(2,2-difluorovinil)fenoxi]-5-fluoro-benzonitrilo (273 mg, 0,77 mmol) en diglima (anhidra, 0,8 ml) a 180 °C se trató con clorodifluoroacetato de sodio (353 mg, 2,3 mmol) en forma de una solución en diglima (anhidra, 1,2 ml) mediante adición gota a gota durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó durante 12 horas a 180 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 20 ml de agua y se extrajo con Et_2O 3x20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 5-15 % de EtOAc/hexano para proporcionar el **compuesto 248** en forma de un aceite transparente (34,4 mg, 11 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 402, 404; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,70 (d, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 7,02 (dt, 1H), 6,86 (d, 1H), 3,50 (t, 2H).

Ejemplo 249

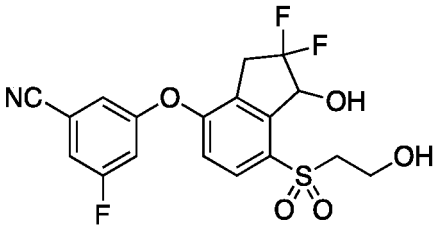


3-(difluorometil)-5-((1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 249)**

Etapa A: Preparación de 3-(difluorometil)-5-((7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo: Se disolvió 3-(difluorometil)-5-(7'-metilsulfonilespiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il)oxi-benzonitrilo (preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo** 162 (18 mg, 0,043 mmol) en 2 ml de THF y se trató con 1 ml de HCl 1 M. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. La mezcla de reacción restante se vertió en 20 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc 3 x 10 ml. La capa orgánica combinada se aclaró con 10 ml de salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 20-60 % de EtOAc/hexano para proporcionar 3-(difluorometil)-5-((7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo (11,1 mg, 69 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 378.

Etapa B: Preparación de 3-(difluorometil)-5-((1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 249):** Se trató una solución de 3-(difluorometil)-5-((7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo (11 mg, 0,03 mmol) en metanol (1 ml) a 0 °C con borohidruro sódico (1 mg, 0,03 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 0,5 ml de agua y 0,25 ml de NH_4Cl saturado. Se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de NaOH 0,5 M y se extrajo con EtOAc 3 x 15 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación con cromatografía sobre sílice usando 25-70 % de EtOAc/hexano seguido de cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 (columna C18 Flash 12+M, One unit de Biotage Isolera, 20-70 % de CH_3CN/agua) dio el **compuesto 249** en forma de un sólido de color blanco (5,4 mg, 48 %). LCMS ESI (+) ($M+NH_4$) m/z 397; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 5,72-5,68 (m, 1H), 3,64 (d a, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,81 (ddd, 1H), 2,54-2,43 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H).

Ejemplo 250



3-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-((2-hidroxietil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 250)**

Etapa A: 3-fluoro-5-(7-metilsulfinil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo: A una suspensión de 3-fluoro-5-(7-metilsulfanil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (16,0 g, 51,1 mmol) en ácido fórmico (68 ml) se le añadió gota a gota solución al 30 % peróxido de hidrógeno en agua (3,6 ml, 56,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (300 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar para dar 3-fluoro-5-(7-metilsulfinil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (16,1 g, 96 %). LCMS ESI (+) m/z 330 (M+H).

Etapa B: 3-fluoro-5-(1-oxo-7-sulfanil-indan-4-il)oxi-benzonitrilo: Se añadió anhídrido trifluoroacético (57,8 ml, 416 mmol) gota a gota a una solución de 3-fluoro-5-(7-metilsulfinil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (16,1 g, 48,9 mmol) en diclorometano (400 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (50 ml) y Et_3N (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se repartió entre metil t-butil éter y NaOH 1 N. La capa acuosa se separó y el pH se ajustó a 3-4 mediante la adición gota a gota de HCl 3 N. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron para dar 3-fluoro-5-(1-oxo-7-sulfanil-indan-4-il)oxibenzonitrilo (8,6 g, 59 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS ESI (-) m/z 298 (M-H).

Etapa C: 3-[7-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxietilsulfanil]-1-oxo-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo: Una mezcla de 3-fluoro-5-(1-oxo-7-sulfanil-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (300 mg, 1,00 mmol), carbonato de cesio (653 mg, 2,00 mmol), 2-bromoetoxi-*terc*-butil-dimetil-silano (0,32 ml, 1,5 mmol) y 1-metil-2-pirrolidona (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después la mezcla se repartió entre metil t-butil éter y agua. La capa acuosa se extrajo con metil t-butil éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5-20 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 3-[7-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxietilsulfanil]-1-oxo-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (272 mg, 59 %). LCMS ESI (+) m/z 458 (M+H).

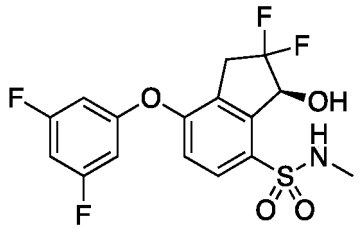
Etapa D: 3-[7-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxietilsulfonil]-1-oxo-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo: Se añadió peryodato de sodio (259 mg, 1,21 mmol) a una solución en agitación de 3-[7-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxietilsulfanil]-1-oxoindan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (222 mg, 0,49 mmol) y cloruro de rutenio (III) (2,5 mg, 0,01 mmol) en acetonitrilo (0,30 ml)/tetracloruro de carbono (0,30 ml)/agua (0,60 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los sólidos se eliminaron por filtración y se aclararon con EtOAc. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-35 % EtOAc/hexano) para proporcionar 3-[7-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxietilsulfonil]-1-oxo-indan-4-il]oxi-5-fluorobenzonitrilo (202 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS ESI (+) m/z 490 (M+H).

Etapa E: 3-[2,2-difluoro-7-(2-hidroxietilsulfonil)-1-oxo-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo: Una mezcla de 3-[7-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxietilsulfonil]-1-oxo-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (111 mg, 0,230 mmol), 3-metoxipropan-1-amina (0,070 ml, 0,68 mmol), ácido 2,2-dimetilpropanoico (2,3 mg, 0,020 mmol), tolueno (0,7 ml) y ciclohexano (0,7 ml) se calentó a reflujo con la eliminación azeotrópica del agua mediante un purgador Dean-Stark durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml). Se añadieron sulfato de sodio (64 mg, 0,45 mmol) y Selectfluor® (211 mg, 0,570 mmol) de forma secuencial. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió HCl 1 N (0,91 ml, 0,91 mmol)a la reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-60 % de EtOAc/hexanos) para dar 3-[2,2-difluoro-7-(2-hidroxietilsulfonil)-1-oxo-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (68 mg, 73 %). LCMS ESI (-) m/z 410 (M-H).

Etapa F: 3-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-((2-hidroxietil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 250):** A una solución de 3-[2,2-difluoro-7-(2-hidroxietilsulfonil)-1-oxo-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (10 mg, 0,020 mmol) en metanol (0,4 ml) se le añadió borohidruro sódico (1,4 mg, 0,040 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se interrumpió con agua. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (30-70 % de EtOAc/hexanos) para dar el **compuesto 250** (5 mg, 50 %). LCMS ESI (+) m/z 414 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,90 (d, 1 H), 7,27-7,24 (m, 1 H), 7,16 (s a, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 5,62 (d, 1 H),

4,00-4,16 (m, 2 H), 3,30-3,74 (m, 4 H).

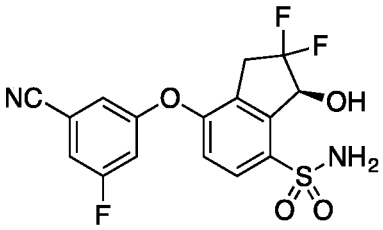
Ejemplo 251



(*S*)-7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-*N*-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-sulfonamida **(Compuesto 251)**

Etapa A: 7-(3,5-difluorofenoxi)-*N*-metil-3-oxo-indan-4-sulfonamida: Preparada de forma similar a como se describe en el ejemplo 18 usando 7-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-*N*-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-sulfonamida **(Compuesto 11)** en lugar de 4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7-(difluorometilsulfonil)indan-1-ol **(Compuesto 17).** LCMS ESI (+) m/z 354 (M+H).
Etapa B: (*S*)-7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-*N*-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-sulfonamida **(Compuesto 251):** Preparada de forma similar a la descrita en el **ejemplo 163** sustituyendo 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo con 7-(3,5-difluorofenoxi)-*N*-metil-3-oxo-indan-4-sulfonamida en la etapa D. LCMS ESI (+) m/z 392 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,64-6,54 (m, 2H), 5,62 (d, 1H), 5,04-4,96 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 2H), 2,64 (d, 3H).

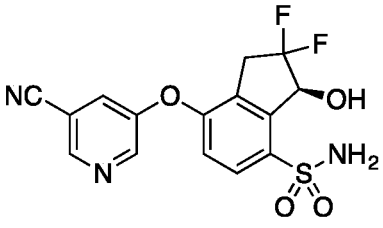
Ejemplo 252



(*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-sulfonamida **(Compuesto 252)**

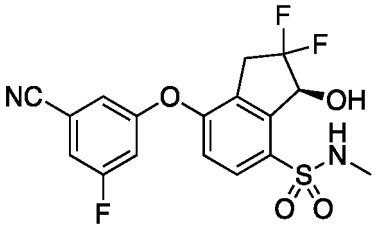
Etapa A: 7-fluoro-3-oxo-indan-4-sulfonamida: Preparada de forma similar a la descrita en el **ejemplo 211** sustituyendo clorhidrato de metilamina con solución de amoniaco en dioxano en la Etapa B. LCMS ESI (+) m/z 230 (M+H).
Etapa B: 7'-fluoroespiro[1,3-dioxolan-2,3'-indan]-4'-sulfonamida: Preparada de forma similar a la descrita en el **ejemplo 8** sustituyendo 7-(difluorometilsulfonil)-4-fluoro-indan-1-ona con 7-fluoro-3-oxo-indan-4-sulfonamida en la etapa A. LCMS ESI (+) m/z 274 (M+H).
Etapa C: (*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-sulfonamida **(Compuesto 252):** Preparada de forma similar a la descrita en el **ejemplo 163** sustituyendo 4'-fluoro-7'-metilsulfonil-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] con 7'-fluoroespiro[1,3-dioxolan-2,3'-indan]-4'-sulfonamida en la etapa A. LCMS ESI (-) m/z 383 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (d, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 5,74-5,66 (m, 1H), 5,28 (s a, 2H), 3,50-3,32 (m, 2H).

Ejemplo 253



(*S*)-7-((5-cianopiridin-3-il)oxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-sulfonamida **(Compuesto 253):** Preparada de forma similar a la descrita en el **ejemplo 15** sustituyendo 7'-(difluorometilsulfonil)-4'-fluoro-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] con 7'-fluoroespiro[1,3-dioxolan-2,3'-indan]-4'-sulfonamida y sustituyendo 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo con 5-hidroxinicotinonitrilo en la etapa A. LCMS ESI (+) m/z 368 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,54 (d, 2H), 3,50-3,24 (m, 2H).

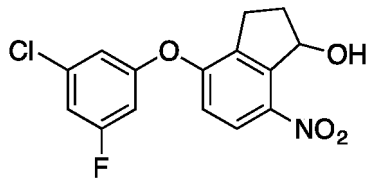
Ejemplo 254



(*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-N-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-sulfonamida **(Compuesto 254)**

Etapa A: Cloruro de 7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-oxo-indan-4-sulfonilo: Una solución de 3-fluoro-5-(1-oxo-7-sulfanil-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (0,91 g, 3,0 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de N-clorosuccinimida (1,62 g, 12,2 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y HCl 2 M (2 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 15 °C usando un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para dar cloruro de 7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-oxo-indan-4-sulfonilo en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS ESI (+) m/z 366 (M+H).
Etapa B: 7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-*N*-metil-3-oxo-indan-4-sulfonamida: Preparada de forma similar a la descrita en el **ejemplo 211** sustituyendo cloruro de 7-fluoro-3-oxo-indan-4-sulfonilo con cloruro de 7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-oxo-indan-4-sulfonilo en la etapa B. LCMS ESI (+) m/z 361 (M+H).
Etapa C: (*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-*N*-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-sulfonamida (Compuesto 254): Preparada de forma similar a la descrita en el ejemplo 163 sustituyendo 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxoindan-4-il)oxi-benzonitrilo con 7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-*N*-metil-3-oxo-indan-4-sulfonamida en la etapa D. LC- MS ESI (+) m/z 399 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (d, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,13 (s a, 1H), 7,08-6,92 (m, 2H), 5,68-5,56 (m, 1H), 5,05 (s a, 1H), 3,58-3,30 (m, 2H), 2,65 (s, 3H).

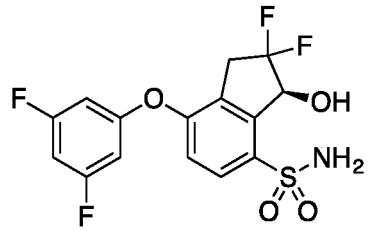
Ejemplo de referencia 255



4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (**Compuesto 255**)

Etapa A: 7-nitroindan-1,4-diol: Preparada de forma similar a la descrita en el **ejemplo 17** sustituyendo 7-(difluorometilsulfonil)-4-fluoro-indan-1-ona con 4-hidroxi-7-nitro-indan-1-ona en la etapa A. LCMS ESI (-) m/z 194 (M-H).
Etapa B: 4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-7-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (**Compuesto 255**): Una mezcla de ácido (3-cloro-5-fluoro-fenil)borónico (670 mg, 3,84 mmol), tamices moleculares 4 Å (1 g), 7-nitroindan-1,4-diol (250 mg, 1,28 mmol) y acetato de cobre (233 mg, 1,28 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se agitó durante 5 minutos. Se añadió trietilamina (0,45 ml, 3,2 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 36 horas a temperatura ambiente a presión atmosférica. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a sequedad. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5-25 % de EtOAc/hexano) para dar el compuesto 255 (72 mg, 17 %). LCMS ESI (-) m/z 322 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06 (d, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H).

Ejemplo 256

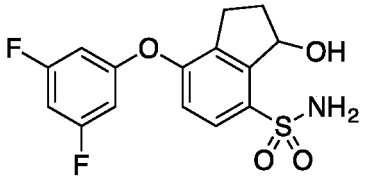


(*S*)-7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-sulfonamida (**Compuesto 256**)

Etapa A: 7-(3,5-difluorofenoxi)-3-oxo-indan-4-sulfonamida: Preparada de forma similar a la descrita en el **ejemplo 15** etapas A a B sustituyendo 7'-(difluorometilsulfonil)-4'-fluoro-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] con 7'-fluoroespiro[1,3-dioxolan-2,3'-indan]-4'-sulfonamida y sustituyendo 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo con 3,5-difluorofenol. LCMS ESI (+) m/z 340 (M+H).

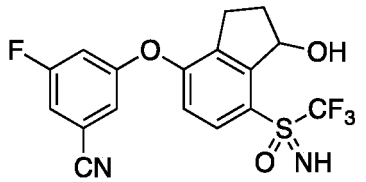
Etapa B: (*S*)-7-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-sulfonamida (**Compuesto 256**): Preparada de forma similar a la descrita en el **ejemplo 163** sustituyendo 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo con 7-(3,5-difluorofenoxi)-3-oxo-indan-4-sulfonamida en la etapa D. LCMS ESI (+) m/z 378 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,89 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,72-6,60 (m, 1H), 6,62-6,52 (m, 2H), 5,72-5,64 (m, 1H), 5,29 (s a, 2H), 3,56-3,34 (m, 2H).

Ejemplo 257



7-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-sulfonamida **(Compuesto 257):** Preparada de forma similar a la descrita en el **ejemplo 25** sustituyendo 3-[2,2-difluoro-7-(2-hidroxietilsulfonil)-1-oxo-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo con 7-(3,5-difluorofenoxi)-3-oxo-indan-4-sulfonamida en la etapa F. LCMS ESI (-) m/z 340 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 6,55-6,50 (m, 2H), 5,84-5,80 (m, 1H), 5,34 (s a, 2H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H).

Ejemplo 258



3-fluoro-5-((1-hidroxi-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 258)**

Etapa A: Preparación de 4-fluoro-7-((trifluorometil)sulfinil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona: Una solución de 4-fluoro-7-(trifluorometilsulfanil)indan-1-ona (350 mg, 1,4 mmol) en metanol (7,0 ml) y agua (5,6 ml) se trató con Oxone® (430 mg, 0,70 mmol). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 18 horas. Después de 6 horas, se añadió otra porción de Oxone® (215 mg, 0,35 mmol). Una vez completa, se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. La mezcla de reacción se vertió en 40 ml de agua y se extrajo con alcohol isopropílico al 30 %/$CHCl_3$ 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto se usó sin más purificación (360 mg, 96 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 267.

Etapa B: Preparación de N-((7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(trifluorometil)-λ^4-sulfanilideno)acetamida: Se trató una suspensión de 4-fluoro-7-(trifluorometilsulfinil)indan-1-ona (60 mg, 0,23 mmol) y 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-metil-piridina (23,1 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo (0,29 ml, 5,63 mmol) a -20 °C con anhídrido trifluorometanosulfónico (57 µl, 0,34 mmol) y se mantuvo a -20 °C durante una noche (almacenándola en el congelador). La mezcla de reacción se sacó después del congelador y se inactivó inmediatamente mediante la adición de 0,5 ml de agua. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de agua y se extrajo con EtOAc 3 x 10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 20-70 % de EtOAc/hexano para proporcionar N-((7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(trifluorometil)-λ^4-sulfanilideno)acetamida en forma de un sólido de color blanquecino (33 mg, 48 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 308.

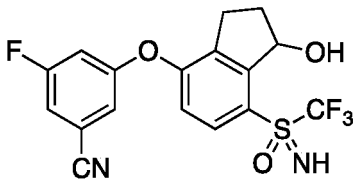
Etapa C: Preparación de N-((7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(oxo)(trifluorometil)-λ^6-sulfanilideno)acetamida: Una solución de N-((7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(trifluorometil)-λ^4-sulfanilideno)acetamida (33 mg, 0,11 mmol) y cloruro de rutenio (III) (0,6 mg, 0,0027 mmol) en una mezcla de agua (1,0 ml), tetracloruro de carbono (1,0 ml) y acetonitrilo (1,0 ml) se trató con peryodato sódico (57 mg, 0,27 mmol) y se agitó a 60 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de 10 ml de solución saturada de $Na_2S_2O_3$. La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se vertió en 20 ml de agua y se extrajo con EtOAc 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de

salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 10-70 % de EtOAc/hexano para proporcionar N-((7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(oxo)(trifluorometil)-λ^6-sulfanilideno)acetamida en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 58 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 324.

Etapa D: Preparación de acetato de 4-fluoro-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo y N-((7-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(oxo)(trifluorometil)-λ^6-sulfanilideno)acetamida: Se trató una solución de N-((7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(oxo)(trifluorometil)-λ^6-sulfanilideno)acetamida (20 mg, 0,062 mmol) en metanol (1,0 ml) a 0 °C con borohidruro sódico (1,2 mg, 0,031 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 0,5 ml de agua y 0,5 ml de NH_4Cl acuoso saturado. Se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de agua y se extrajo con EtOAc 3 x 10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 10-50 % de EtOAc/hexano para proporcionar acetato de 4-fluoro-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo en forma de un sólido de color blanco (9,0 mg, 45 %) y N-((7-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(oxo)(trifluorometil)-λ^6-sulfanilideno)acetamida en forma de un sólido de color blanco (6,7 mg, 33 %). Datos para el acetato de 4-fluoro-7-(*S*-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo: LCMS ESI (+) (M+H) m/z 326; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,07 (dd, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,66 (s a, 1H), 3,15 (dt, 1H), 3,05 (dd, 1H), 2,50-2,34 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,02 (s, 3H). Datos para la *N*-((7-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(oxo)(trifluorometil)-λ^6-sulfanilideno)acetamida: LC-MS ESI (+) (M+H) m/z 326; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83 (dd, 1H), 7,22 (t, 1H), 5,70-5,64 (m, 1H), 3,30-3,19 (m, 2H), 3,06-2,97 (dd, 1H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,27 (s, 3H).

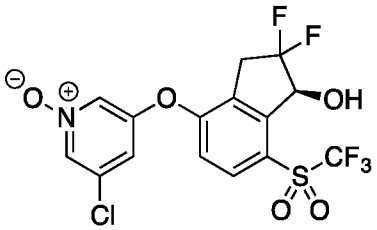
Etapa E: Preparación de 3-fluoro-5-((1-hidroxi-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 258):** Una solución de acetato de 4-fluoro-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo (9,0 mg, 0,028 mmol), 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo (3,8 mg, 0,028 mmol) y bicarbonato de cesio (5,4 mg, 0,028 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua y se extrajo con Et_2O 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 5-25 % de EtOAc/hexano para proporcionar un derivado de acetato intermedio: LCMS ESI (+) (M+H) m/z 443. El resto de producto se disolvió en 0,5 ml de acetonitrilo y se trató con 1,0 ml de HCl al 22,5 % en agua. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche. Se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de agua y se extrajo con EtOAc 3 x 10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 10-30 % de EtOAc/hexano para proporcionar el **compuesto 258** en forma de un sólido de color blanco (3,7 mg, 33 %). LCMS ESI (-) (M- H) m/z 399; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (d, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,18 (dt, 1H), 2,96 (ddd, 1H), 2,43-2,27 (m, 2H). Tiempo de retención = 5,55 min (método lardo de HPLC).

Ejemplo 259



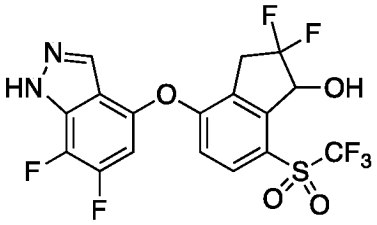
3-fluoro-5-((1-hidroxi-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 259):** Se preparó 3-fluoro-5-((1-hidroxi-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 258** etapa E, sustituyendo N-((7-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(oxo)(trifluorometil)-λ^6-sulfanilideno)acetamida (preparada en el **ejemplo 258** etapa D) por acetato de 4-fluoro-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo. Se consiguió la purificación del acetato intermedio mediante cromatografía sobre sílice usando 5-30 % de EtOAc/hexano: LCMS ESI (+) (M+H) m/z 443. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 5-25 % de EtOAc/hexano para proporcionar el **compuesto 259** en forma de un sólido de color blanco (0,6 mg, 7 %). LCMS ESI (-) (M- H) m/z 399; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,78-5,73 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,13 (dt, 1H), 2,87 (ddd, 1H), 2,52-2,41 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H). Tiempo de retención = 5,27 min (método lardo de HPLC).

Ejemplo 260



1-óxido de (*S*)-3-cloro-5-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)piridina **(Compuesto 260):** Se trató una solución de (*S*)-4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (14 mg, 0,032 mmol) en diclorometano (1,0 ml) con ácido 3-cloroperbenzoico (77 %, 9,8 mg, 0,040 mmol) y se agitó a 45 °C durante 8 horas. Se añadió una porción más de ácido 3-cloroperbenzoico (77 %, 4,9 mg, 0,020 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de una mezcla 1:1 de $NaHCO_3$ acuoso saturado y $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado y se extrajo con alcohol isopropílico al 30 %/$CHCl_3$ 3x10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 50-100 % de EtOAc/hexano para producir el **compuesto 260** en forma de un sólido de color blanco (8,5 mg, 60 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 446, 448; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,44 (dd, 1H), 3,64-3,42 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 261



4-((6,7-difluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 261)**

Etapa A: Preparación de 6-fluoro-4-((7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-il)oxi)-1*H*-indazol: Una mezcla de 4'-fluoro-7'-(trifluorometilsulfonil)espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] (151 mg, 0,46 mmol), 6-fluoro-1*H*-indazol-4-ol (47 mg, 0,31 mmol) y carbonato de cesio (150 mg, 0,77 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con EtOAc/hexano (del 0 % al 60 %) para dar 6-fluoro-4-((7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-il)oxi)-1H-indazol (141 mg, 0,31 mmol, rendimiento cualitativo). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 459.

Etapa B: Preparación de 4-((6-fluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Una solución de 6-fluoro-4-((7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-il)oxi)-1*H*-indazol (141 mg, 0,31 mmol) en acetona (3 ml) y agua (0,5 ml) a temperatura ambiente se trató con HCl concentrado (37 %, 0,06 ml, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con EtOAc/hexano (del 0 % al 80 %) para producir 4-((6-fluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (16 mg, 0,039 mmol, 12 % de rendimiento). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 415.

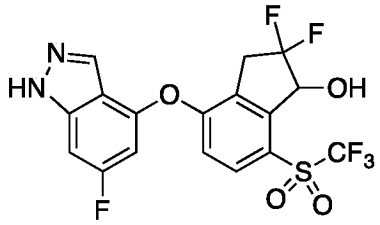
Etapa C: Preparación de (E, Z)-N-butil-4-((6-fluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina: A una solución de 4-((6-fluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (16 mg, 0,04 mmol) en benceno (15 ml) se le añadió butilamina (0,5 ml) y después ácido trifluoroacético (0,1 ml). La reacción se calentó a reflujo con eliminación del agua con un purgador Dean-Stark. Después de aproximadamente 1,5 horas, se añadieron más butilamina (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La reacción se calentó a reflujo durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa D: Preparación de 4-((6,7-difluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona y 2,2-difluoro-4-((6-fluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Una mezcla de (E, Z)-N-butil-4-((6-fluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina (en bruto de la etapa C), sulfato sódico (100 mg) y SelectFluor® (34 mg, 0,1 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se agitó a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió HCl concentrado (0,15 ml). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con EtOAc/hexano (30 %) para dar 2,2-difluoro-4-((6-fluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-

1*H*-inden-1-ona (1 mg, 0,002 mmol, 12 % de rendimiento), LCMS ESI (+) (M+H) m/z 451 y 4-((6,7-difluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2 mg, 0,004 mmol, 6 % de rendimiento), LCMS ESI (+) (M+H) m/z 469.

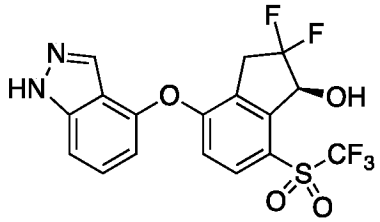
Etapa E: Preparación de 4-((6,7-difluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 261):** A una solución de 4-((6,7-difluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2 mg, 0,004 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (10 mg, 0,47 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó directamente por TLC preparativa con EtOAc/hexano (60 %) para dar el **compuesto 261** (0,6 mg, 0,001 mmol, 30 % de rendimiento). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 471; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 -7,87 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 5,46 (d, 1H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,25 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 262



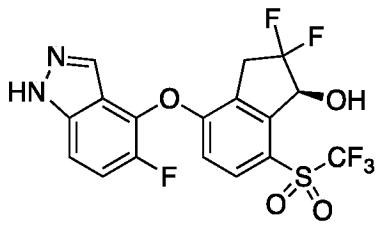
2,2-difluoro-4-((6-fluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 262):** Preparado de forma similar a la descrita en la etapa E del **ejemplo de referencia 261.** LCMS ESI (+) (M+H) m/z 453; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,91 -7,88 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,26 (s a, 1H).

Ejemplo de referencia 263



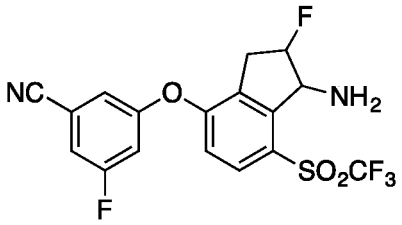
(*S*)-4-((1*H*-Indazol-4-il)oxi)-2,2-difluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 263):** A una solución de 2,2-difluoro-4-(1*H*-indazol-4-iloxi)-7-(trifluorometilsulfonil)indan-1-ona (43 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (1,5 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (55 µl, 0,39 mmol), ácido fórmico (22 µl, 0,58 mmol) y RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (20 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por TLC preparativa con 60 % de EtOAc/hexano (60 %) seguido de cromatografía en columna de fase inversa con acetonitrilo/agua (del 20 % al 80 %) para dar el **compuesto 263** (2,5 mg, 0,006 mmol, 6 % de rendimiento). Tiempo de retención de la HPLC: 1,82 minutos. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 435; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,46 (d, 1H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,28 (s a, 1H).

Ejemplo de referencia 264



(*S*)-2,2-difluoro-4-((5-fluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 264):** Preparado de forma similar a la descrita para el **compuesto 263.** Tiempo de retención de la HPLC: 1,78 minutos. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 453; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,46 (d, 1H), 3,68-3,69 (m, 2H), 3,29 (s a, 1H).

Ejemplo 265



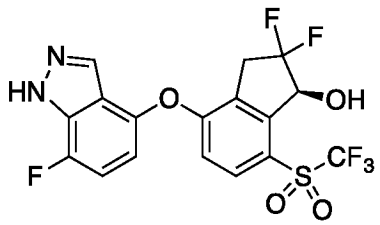
Diastereómero 1 de 3-((1-amino-2-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 265)**

Etapa A: Diastereómero 1 de *N*-(4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida: A una mezcla en agitación de 3-fluoro-5-[2-fluoro-1-oxo-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxi-benzonitrilo (150 mg, 0,36 mmol) y (*S*)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida (52 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (3,6 ml), se le añadió etóxido de titanio (226 µl, 1,08 mmol) gota a gota a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua. Los sólidos se eliminaron por filtración y se lavaron con EtOAc. La fase orgánica del filtrado se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-20 % de EtOAc/hexano) para dar el producto deseado, que se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 (columna 25+M, C18 Flash, One unit de Biotage Isolera, 10-95 % de CH_3CN/agua) para proporcionar el diastereómero 1 de N-(4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (74 mg, 40 %). LCMS ESI (+) m/z 521 (M+H).

Etapa B: (*S*)-*N*-(4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida: A una solución en agitación del diastereómero 1 de *N*-(4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (59 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió borohidruro sódico (17 mg, 0,45 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos y después se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5-50 % de EtOAc/hexano) para dar (*S*)-*N*-(4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (46 mg, 78 %) en forma de una mezcla de dos diastereómeros. LCMS ESI (+) m/z 521 (M+H).

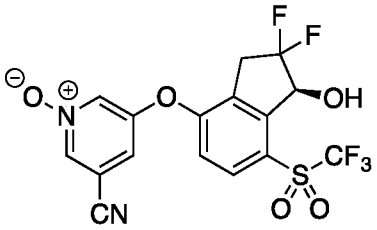
Etapa C: Diastereómero 1 de 3-((1-amino-2-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 265):** A una solución en agitación de (*S*)-*N*-(4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida del ejemplo 265 etapa B (46 mg, 0,09 mmol) en metanol (0,6 ml), se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,44 ml, 1,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-30 % de EtOAc/hexanos) para dar el **compuesto 265** (33 mg, 90 %) como producto principal. LCMS ESI (+) m/z 419 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,90 (d, 1 H), 7,30-7,28 (m, 1 H), 7,19 (s a, 1 H), 7,10-7,06 (m, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 5,44-5,26 (m, 1 H), 4,93 (t, 1 H), 3,40-3,24 (m, 2 H), 1,95 (s a, 2H).

Ejemplo de referencia 266



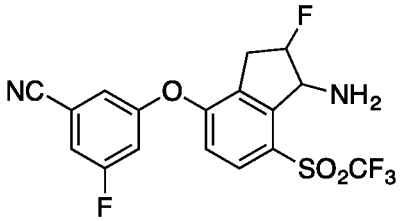
(*S*)-2,2-difluoro-4-((7-fluoro-1*H*-indazol-4-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 266):** Preparado de forma similar a la del **compuesto 263.** Tiempo de retención de la HPLC: 1,81 minutos. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 453; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,28 (s a, 1H).

Ejemplo 267



1-óxido de (*S*)-3-ciano-5-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)piridina **(Compuesto 267):** Preparado de forma similar a la del **compuesto 260.** Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 40-90 % de EtOAc/hexano para proporcionar el **compuesto 267** en forma de un sólido de color beige (1,4 mg, 9 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 435; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,46 (dd, 1H), 3,64-3,42 (m, 2H), 3,25 (d, 1H).

Ejemplo 268

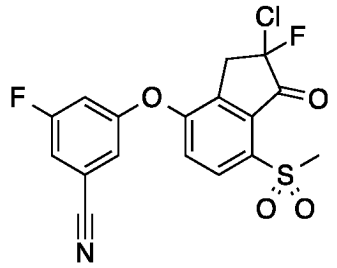


Diastereómero 2 de 3-((1-amino-2-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 268)**

Etapa A: Diastereómero 2 de *N*-(4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida: A una mezcla en agitación de 3-fluoro-5-[2-fluoro-1-oxo-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxi-benzonitrilo (150 mg, 0,36 mmol) y (*R*)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida (65 mg, 0,54 mmol) en tolueno (3,6 ml), se le añadió etóxido de titanio (301 µl, 1,44 mmol) gota a gota a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua. Los sólidos se eliminaron por filtración y se lavaron con EtOAc. La fase orgánica del filtrado se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-20 % de EtOAc/hexano) para proporcionar el diastereómero 2 de *N*-(4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (102 mg, 54 %) como el diastereómero menos polar. LCMS ESI (+) m/z 521 (M+H).

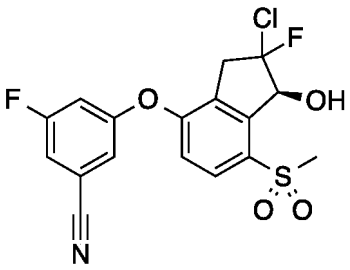
Etapa B: Diastereómero 2 de 3-((1-amino-2-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 268):** A una solución en agitación del diastereómero 2 de *N*-(4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (102 mg, 0,2 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), se le añadió borohidruro sódico (30 mg, 0,78 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y después se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH (1,3 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (0,98 ml, 3,9 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 minutos y después se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-50 % de EtOAc/hexano) para dar el **compuesto 268** (15 mg, 18 %). LCMS ESI (+) m/z 419 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,90 (d, 1 H), 7,30-7,28 (m, 1 H), 7,22 (s a, 1 H), 7,12-7,08 (m, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 5,25-5,12 (m, 1 H), 4,95 (d, 1 H), 3,52-3,46 (m, 1 H), 3,29-3,18 (m, 1H), 1,73 (s a, 2H).

Ejemplo 269



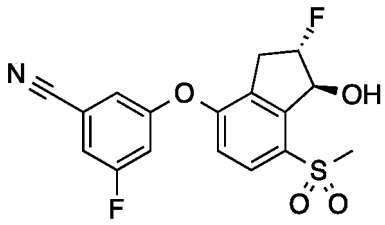
3-((2-cloro-2-fluoro-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 269):** Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (60 µl, 0,33 mmol) a una solución enfriada con hielo de 3-fluoro-5-(2-fluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (de la etapa A, compuesto 231) (100 mg, 0,28 mmol) y trietilamina (46 µl, 0,33 mmol) en diclorometano (1,0 ml) en atmósfera de nitrógeno, después se agitó durante 1,5 h. Se añadió N-clorosuccinimida (44 mg, 0,33 mmol) de una vez en forma de un sólido y la mezcla de reacción se agitó hasta que se determinó que se había completado por LC-MS (1 hora). La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10 g SNAP Ultra, 14 CV, 20-100 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionando el **compuesto 269** (54 mg, 0,14 mmol, 42 % de rendimiento). LC-MS ESI (+) *m/z* 398/400 ($M+NH_4^+$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,23-8,21 (m, 1 H), 7,35-7,32 (m, 1 H), 7,26-7,24 (m, 1 H), 7,23-7,21 (m, 1 H), 7,14-7,10 (m, 1 H), 3,97-3,78 (m, 2 H), 3,43 (s, 3 H).

Ejemplo 270



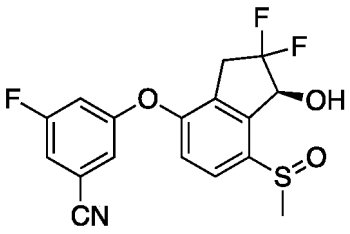
3-(((1*S*)-2-cloro-2-fluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 270):** Preparado de un modo similar al de la síntesis del **compuesto 163.** El **compuesto 270** se aisló en forma de una mezcla inseparable de diastereómeros. ESI (+) *m/z* 417/419 ($M+NH_4^+$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95-7,91 (m, 1 H), 7,26-7,23 (m, 1 H), 7,14-7,13 (m, 1 H), 7,06-7,00 (m, 2 H), 5,80-5,78 (m, 0,5 H), 5,65-5,61 (m, 0,5 H), 3,81-3,55 (m, 3,5 H), 3,25 (s, 1,5 H), 3,24 (s, 1,5 H).

Ejemplo 271



3-fluoro-5-(((1*S*,2*S*)-2-fluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 271):** Aislado como producto secundario a partir de la preparación del **compuesto 231,** etapa B. LC-MS ESI (+) *m/z* 383 ($M+NH_4^+$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,87 (d, 1 H), 7,23-7,21 (m, 1 H), 7,13-7,12 (m, 1 H), 7,05-7,00 (m, 2 H), 5,62-5,56 (m, 1 H), 5,44-5,29 (m, 1 H), 3,66 (dd, 1 H), 3,49-3,35 (m, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 3,17-3,06 (m, 1 H).

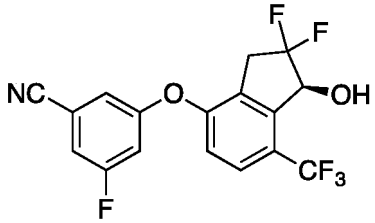
Ejemplo 272



3-[(1*S*)-2,2-difluoro-1-hidroxi-7-metilsulfinil-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 272)**

Etapa A: 3-fluoro-5-(7-metilsulfinil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo: Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (734 mg, 3,19 mmol) a una solución enfriada en hielo de 3-fluoro-5-(7-metilsulfanil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (1000 mg, 3,19 mmol) (Ejemplo 163) en diclorometano (30 ml). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con 2 porciones de una mezcla acuosa saturada de $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar 3-fluoro-5-(7-metilsulfinil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (1030 mg, 3,13 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. (ES-API-pos) [M+H] = 330.
Etapa B: (*E,Z*)-3-fluoro-5-[1-(3-metoxipropilimino)-7-metilsulfinil-indan-4-il]oxi-benzonitrilo: Se añadió ácido piválico (64 mg, 0,63 mmol) a una suspensión de 3-fluoro-5-(7-metilsulfinil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (1030 mg, 3,13 mmol) y 3-metoxipropilamina (1,6 ml, 15,6 mmol) en tolueno (30 ml) y ciclohexano (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo con un purgador Dean-Stark unido. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se usó tal cual.
Etapa C: 3-(2,2-difluoro-7-metilsulfinil-1-oxo-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo: Se añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (2769 mg, 7,82 mmol) a una solución de (*E,Z*)-3-fluoro-5-[1-(3-metoxipropilimino)-7-metilsulfinil-indan-4-il]oxi-benzonitrilo en bruto (1252 mg, 3,13 mmol) en acetonitrilo (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción enfriada se trató con HCl 1 M (9,38 ml, 9,38 mmol), se agitó durante 15 minutos y se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 50 g de Biotage con un gradiente del 30 % al 100 % de EtOAc:hexano para proporcionar 3-(2,2-difluoro-7-metilsulfinil-1-oxo-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo (430 mg, 1,18 mmol, 38 % de rendimiento). (ES-API-pos) [M+H] = 366.
Etapa D: 3-[(1*S*)-2,2-difluoro-1-hidroxi-7-metilsulfinil-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 272):** Se añadió Ru-Cl(p-cimeno)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (5,2 mg, 0,01 mmol) a una solución rociada con nitrógeno, enfriada con hielo de 3-(2,2-difluoro-7-metilsulfinil-1-oxo-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo (108 mg, 0,27 mmol), ácido fórmico (0,04 ml, 1,09 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,68 mmol) en diclorometano (5 ml). El matraz se cerró herméticamente y se mantuvo en un refrigerador a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se cromatografió en una columna SNAP ultra de 10 g de Biotage con un gradiente del 60 % al 100 % de EtOAc:hexano para proporcionar el **compuesto 272** (85 mg, 0,23 mmol, 85 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,84-7,80 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,48-4,36 (m, 1H), 3,49-3,27 (m, 2H), 2,93 (s, 3H). (ES-API-pos) [M+1] = 368.

Ejemplo 273



3-[(1*S*)-2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(trifluorometil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 273)**

Etapa A: 7-yodo-4-metoxi-indan-1-ona: Se añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (1970 mg, 5,6 mmol) a una solución enfriada en hielo de yodo (1721 mg, 6,8 mmol) en acetonitrilo (100 ml). La solución resultante se agitó a 0 °C durante unos minutos, después se añadió 4-metoxiindanona (1000 mg, 6,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y tiosulfato sódico acuoso diluido. El EtOAc se lavó con tiosulfato sódico acuoso saturado, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar 7-yodo-4-metoxi-indan-1-ona (1310 mg, 4,6 mmol, 74 % de rendimiento). (ES-API-pos) [M+H] = 289.
Etapa B: 4-hidroxi-7-yodo-indan-1-ona: Se añadió cloruro de trimetilamonio (1260 mg, 13,2 mmol) en una suspensión enfriada en hielo de cloruro de aluminio (3638 mg, 27,3 mmol) en DCM (10 ml). Esta suspensión de color amarillo se agitó en hielo. Después de 3 horas de calentar lentamente a temperatura ambiente, el líquido resultante se añadió a una solución de 7-yodo-4-metoxi-indan-1-ona (1310 mg, 4,55 mmol) en DCM (40 ml). La mezcla de reacción se volvió de color pardo oscuro. El matraz se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se pipeteó en 40 ml de HCl 1 M con agitación. La suspensión de color castaño se extrajo con dos porciones de EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir 4-hidroxi-7-yodo-indan-1-ona (1260 mg, 4,6 mmol, rendimiento cuantitativo). (ES-API-neg) [M-H] = 273. Etapa C: 7-yodoindan-1,4-diol: Se añadió borohidruro sódico (345 mg, 9,1 mmol) a una solución enfriada en hielo de 4-hidroxi-7-yodo-indan-1-ona (1250 mg, 4,6 mmol) en metanol (100 ml). Se añadió más borohidruro sódico hasta que la LC/MS mostró reducción completa. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl diluido. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar 7-yodoindan-1,4-

diol (1230 mg, 4,5 mmol, 98 % de rendimiento). (ES-API-neg) [M-H] = 275, 311.

Etapa D: 3-fluoro-5-(1-hidroxi-7-yodo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo: Se añadió carbonato potásico (300 mg, 2,2 mmol) a un recipiente que contenía una solución de 7-yodoindan-1,4-diol (200 mg, 0,72 mmol) y 3,5-difluorobenzonitrilo (151 mg, 1,1 mmol) en DMF (5 ml). El recipiente cerrado al vacío se calentó durante una noche a 110 °C. La mezcla de reacción enfriada se trató con NaCl acuoso diluido y se extrajo con 2 porciones de EtOAc. El EtOAc se lavó con 2 porciones de salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 25 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para proporcionar 3-fluoro-5-(1-hidroxi-7-yodo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (180 mg, 0,46 mmol, 63 % de rendimiento). (ES-API-pos) [M+H] = 378.

Etapa E: 3-fluoro-5-(7-yodo-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo: Se añadió peryodinano de Dess-Martin (192 mg, 0,45 mmol) a una solución de 3-fluoro-5-(1-hidroxi-7-yodo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (180 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (20 ml). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y tiosulfato sódico acuoso y $NaHCO_3$ acuoso saturado. El EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar 3-fluoro-5-(7-yodo-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (170 mg, 0,43 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de una película incolora. (ES-API-pos) [M+H] = 394.

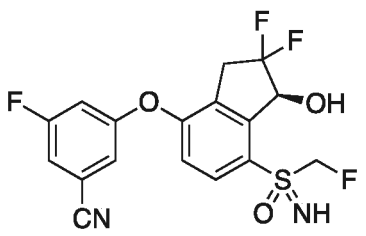
Etapa F: (E, Z)-3-fluoro-5-[7-yodo-1-(3-metoxipropilimino)indan-4-il]oxi-benzonitrilo: Se añadió ácido piválico (8,83 mg, 0,090 mmol) a una suspensión de 3-fluoro-5-(7-yodo-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (170 mg, 0,430 mmol) y 3-metoxipropilamina (0,22 ml, 2,16 mmol) en tolueno (10 ml) y ciclohexano (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche con un purgador Dean-Stark unido. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se usó tal cual en la etapa siguiente.

Etapa G: 3-(2,2-difluoro-7-yodo-1-oxo-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo: Una solución de bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (381 mg, 1,1 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se trató con sulfato sódico (122 mg, 0,86 mmol) y se calentó a 70 °C. A esto se le añadió gota a gota, una solución de (E, Z)-3-fluoro-5-[7-yodo-1-(3-metoxipropilimino)indan-4-il]oxi-benzonitrilo en bruto (200 mg, 0,43 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción enfriada se trató con HCl 1 M (1,29 ml, 1,29 mmol) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna ultra SNAP de 25 g de Biotage con un gradiente del 5 % al 50 % de EtOAc:DCM para proporcionar 3-(2,2-difluoro-7-yodo-1-oxo-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo (73 mg, 0,17 mmol, 39 % de rendimiento). (ES-API-pos) [M+H] = 430.

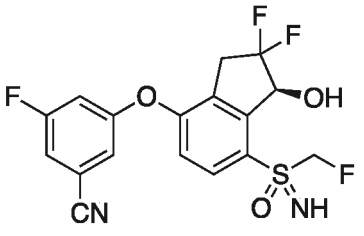
Etapa H: 3-[2,2-difluoro-1-oxo-7-(trifluorometil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo: Se añadió 2,2-difluoro-2-fluorosulfonil-acetato de metilo (0,089 ml, 0,7 mmol) a un recipiente (equipado con un globo lleno de nitrógeno) que contenía 3-(2,2-difluoro-7-yodo-1-oxo-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo (60 mg, 0,14 mmol) y yoduro de cobre (I) (53 mg, 0,28 mmol) en DMF (3 ml). El recipiente cerrado herméticamente se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaCl acuoso diluido. El EtOAc se lavó con 2 porciones de salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna ultra SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 5 % al 50 % de EtOAc:hexano para proporcionar 3-[2,2-difluoro-1-oxo-7-(trifluorometil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (29 mg, 0,078 mmol, 56 % de rendimiento). (ES-API-pos) [M+H] = 372.

Etapa I: 3-[(1*S*)-2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(trifluorometil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 273):** Se añadió Ru-Cl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (1,5 mg, 0,0082 mmol) a una solución rociada con nitrógeno, enfriada en hielo de 3-[2,2-difluoro-1-oxo-7-(trifluorometil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (29 mg, 0,078 mmol), ácido fórmico (0,0117 ml, 0,31 mmol) y trietilamina (0,027 ml, 0,195 mmol) en diclorometano (2 ml). El matraz se cerró herméticamente y se mantuvo en un refrigerador a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se cromatografió en una columna ultraSNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 5 % al 60 % de EtOAc:hexano para proporcionar el **compuesto 273** (25 mg, 0,066 mmol, 85 % de rendimiento) en un 98 % de e.e. según análisis por HPLC quiral. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,63 (d, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 5,29 (d, 1H), 3,51-3,28 (m, 2H), 2,76 (s a, 1H). *m/z* (ES-API-neg) [M+formiato-H] = 418.

Ejemplos 274 y 275



Compuesto 274



Compuesto 275

Isómero 1 de 3-(((1*S*)-2,2-difluoro-7-(S-(fluorometil)sulfonimidoil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 274)** e isómero 2 de 3-(((1*S*)-2,2-difluoro-7-(S-(fluorometil)sulfonimidoil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 275)**

Etapa A: Preparación de (*N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)-λ^4-sulfanilideno)cianamida: Se preparó 3-fluoro-5-((7-((fluorometil)tio)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo de forma similar de acuerdo con los **ejemplos 272** y **59.** Una solución de 3-fluoro-5-((7-((fluorometil)tio)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo (620 mg, 1,87 mmol), bis(*terc*-butilcarboniloxi)yodobenceno (1140 mg, 2,8 mmol), óxido de magnesio (302 mg, 7,48 mmol) y cianamida (157 mg, 3,74 mmol) en diclorometano (25 ml) se trató con bis[rodio(ácido α,α,α',α'-tetrametil-1,3-bencenodipropiónico)] (14,3 mg, 0,019 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se dejó en agitación a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se concentró y se usó sin más purificación. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 372.

Etapa B: Preparación de *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)λ^6-sulfanilideno)cianamida: Una solución de (*N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)-λ^4-sulfanilideno)cianamida (691 mg, 1,87 mmol) y cloruro de rutenio (III) (9,7 mg, 0,047 mmol) en una mezcla de agua (18,6 ml), tetracloruro de carbono (18,6 ml) y acetonitrilo (18,6 ml) se trató con peryodato sódico (1,19 g, 5,58 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de 20 ml de solución saturada de $Na_2S_2O_3$. La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se vertió en 40 ml de agua y se extrajo con EtOAc 3 x 30 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 10-55 % de EtOAc/hexano para proporcionar *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (630 mg, 87 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 388.

Etapa C: Preparación de *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)-2,2,2-trifluoroacetamida: Una solución de *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (94 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (4,9 ml) a 25 °C se trató con anhídrido trifluoroacético (0,10 ml, 0,73 mmol) y se agitó durante una noche. Los volátiles se eliminaron mediante concentración a presión reducida y el sólido resultante se usó sin más purificación después de secar durante 1 hora a alto vacío. LCMS ESI (-) (M-H) m/z 457.

Etapa D: Preparación de (E, Z)-3-fluoro-5-((7-(S-(fluorometil)sulfonimidoil)-1-((3-metoxipropil)imino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo: Una solución de *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfaniliden)-2,2,2-trifluoroacetamida (110 mg, 0,24 mmol) y ácido 2,2-dimetilpropanoico (4,9 mg, 0,048 mmol) en una mezcla de tolueno (2,4 ml) y ciclohexano (2,4 ml) se trató con 3-metoxipropan-1-amina (74 µl, 0,72 mmol). El recipiente de reacción se equipó con un destilador Hickman y un condensador de reflujo y se calentó a 104 °C durante 2,5 h. El análisis de la LCMS se logró tomando una alícuota de la mezcla de reacción y añadiéndola a una solución de MeOH que contenía exceso de $NaBH_4$. La LCMS indicó formación de amina mediante reducción de imina. Una vez completa, se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. El residuo se utilizó sin más purificación. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 436.

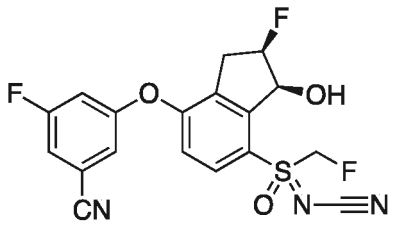
Etapa E: Preparación de 3-((2,2-difluoro-7-(S-(fluorometil)sulfonimidoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Una solución de (*E*, *Z*)-3-fluoro-5-((7-(*S*-(fluorometil)sulfonimidoil)-1-((3-metoxipropil)imino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo (104 mg, 0,24 mmol) y sulfato sódico (85 mg, 0,60 mmol) en acetonitrilo (2,4 ml) se trató con ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (213 mg, 0,60 mmol) y se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con 1 ml de solución acuosa al 10 % de HCl y se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de agua y se extrajo con EtOAc 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 20-65 % de EtOAc/hexano para dar 3-((2,2-difluoro-7-(S-(fluorometil)sulfonimidoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido de color beige (21 mg, 21 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 399.

Etapa F: Preparación de 3-(((1*S*)-2,2-difluoro-7-(S-(fluorometil)sulfonimidoil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Una solución de 3-((2,2-difluoro-7-(S-(fluorometil)sulfonimidoil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (20,5 mg, 0,052 mmol) en diclorometano (2,1 ml) se enfrió a 0 °C y se roció con nitrógeno durante 5 minutos. Durante este tiempo se añadieron secuencialmente ácido fórmico (5,8 µl, 0,15 mmol) y trietilamina (14,3 µl, 0,10 mmol). Una vez se completó el rociado, se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (1,0 mg, 3 mol %) a la mezcla de reacción en una corriente continua de nitrógeno. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se almacenó a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 3 x 15 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 10-55 % de EtOAc/hexano para proporcionar dos isómeros.

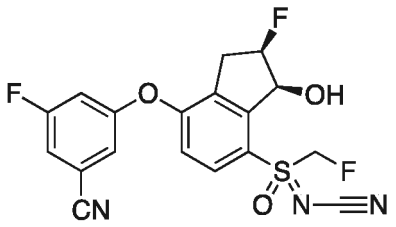
Datos para el isómero 1 **(Compuesto 274):** 3,7 mg (18 % de rendimiento); Tiempo de retención de la HPLC (método largo) = 4,28 min; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 401; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (d, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,06 (dt, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,62-5,56 (m, 1H), 5,37 (dd, 1H), 5,24 (dd, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,57-3,34 (m, 2H), 3,20 (d a, 1H).

Datos para el isómero 2 **(Compuesto 275):** 8,4 mg (41 % de rendimiento); Tiempo de retención de la HPLC (método largo) = 4,39 min; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 401; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (d, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,06 (dt, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,42 (dd, 1H), 5,27 (dd, 1H), 5,15 (dd, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 3,62-3,38 (m, 2H), 3,33 (s a, 1H).

Ejemplos 276 y 277



Compuesto 276



Compuesto 277

Isómero 1 de *N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida **(Compuesto 276)** e isómero 2 de *N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida **(Compuesto 277)**

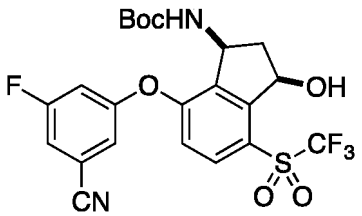
Etapa A: Preparación de *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida: Una solución de *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (103 mg, 0,27 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml) se trató con Accufluor® (171 mg, 0,27 mmol) y se calentó a 84 °C durante 3 horas. Se añadió una porción más de Accufluor® (171 mg, 0,27 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en 40 ml de agua y se extrajo con EtOAc 3 x 15 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice usando 20-55 % de EtOAc/hexano para proporcionar *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (51 mg, 47 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 406.

Etapa B: Preparación de *N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida: Una solución de *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (50,6 mg, 0,125 mmol) en diclorometano (4,0 ml) se enfrió a 0 °C y se roció con nitrógeno durante 5 minutos. Durante este tiempo se añadieron secuencialmente ácido fórmico (14,1 µl, 0,375 mmol) y trietilamina (34,6 µl, 0,250 mmol). Una vez se completó el rociado, se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (2,4 mg, 3 mol %) en una corriente continua de nitrógeno. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se mantuvo a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 3x15 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación por cromatografía sobre sílice usando 15-55 % de EtOAc/hexano (25 g Biotage Ultra) proporcionó dos isómeros.

Datos para el isómero 1 **(Compuesto 276):** 5,8 mg (11 % de rendimiento); Tiempo de retención de la HPLC (método largo) = 4,46 min; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 408; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (d, 1H), 7,30 (ddd, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,09 (dt, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,92 (dd, 1H), 5,76-5,69 (m, 1H), 5,65 (dd, 1H), 5,55-5,37 (m, 1H), 3,43-3,18 (m, 2H), 3,22 (dd, 1H).

Datos para el isómero 2 **(Compuesto 277):** 7,8 mg (15 % de rendimiento); Tiempo de retención de la HPLC (método largo) = 4,58 min; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 408; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,11 (dt, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,75-5,69 (m, 1H), 5,55 (dd, 1H), 5,56-5,39 (m, 1H), 3,45-3,22 (m, 2H), 3,12 (t, 1H).

Ejemplo de referencia 278



(*Cis*-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-hidroxi-4-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamato de *terc*-butilo **(Compuesto 278)**

Etapa A: Preparación de 3-bromo-4-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano]: El material de partida éter de diarilo, 4-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano], se preparó de forma similar de acuerdo con el ejemplo 212, etapas A-B, sustituyendo 3-bromo-5-fluorofenol por 4-fluorofenol. Una solución de 4'-(3-bromo-5-fluoro-fenoxi)-7'-(trifluorometilsulfonil)espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] (930 mg, 1,87 mmol) y *N*-bromosuccinimida (399 mg,

2,24 mmol) en tetracloruro de carbono (12,5 ml) se roció con nitrógeno durante 5 minutos y se trató con peróxido de benzoílo (91 mg, 0,37 mmol). El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo. El condensador se lavó con nitrógeno durante 5 minutos. Después se cerró herméticamente el recipiente, se colocó en atmósfera de nitrógeno y se agitó a 88 °C durante 1 día. Se añadió otra porción de peróxido de benzoílo (91 mg, 0,37 mmol) y la reacción se calentó durante un día más. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de NaOH 1 M y se extrajo con CH_2Cl_2 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 20-70 % de CH_2Cl_2/hexano para proporcionar 3-bromo-4-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] (448 mg, 42 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 575, 577, 579.

Etapa B: Preparación de 3-azido-4-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano]: Una solución de 3-bromo-4-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] (448 mg, 0,78 mmol) en DMF (4,0 ml) a 25 °C se trató con azida sódica (50,6 mg, 0,78 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 40 ml de agua y se extrajo con Et_2O 3x15 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se utilizó sin más purificación. LCMS ESI (+) ($M-N_2$+H) m/z: 510, 512.

Etapa C: Preparación de 4-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-3-amina: Una solución de 3-azido-4-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] (675 mg, 1,25 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (6,0 ml) y agua (0,4 ml) a 25 °C se trató con solución de trimetilfosfina (~1,0 M en THF, 1,5 ml, 1,5 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Durante este tiempo se observó la evolución del gas. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. Los volátiles se eliminaron por concentración a presión reducida. El residuo resultante se secó a alto vacío durante una noche. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 1-9 % de MeOH/CH_2Cl_2 + 1 % de NH_4OH para proporcionar 4-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-3-amina (630 mg, 98 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 512, 514.

Etapa D: Preparación de (4-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)carbamato de *terc*-butilo: Una solución de 4-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-3-amina (65 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (2,0 ml) a 25 °C se trató con pirocarbonato de di-*terc*-butilo (30,5 mg, 0,14 mmol) y se agitó durante una noche. Se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. El residuo del producto se usó sin más purificación. LCMS ESI (-) (M-H) m/z: 610, 612.

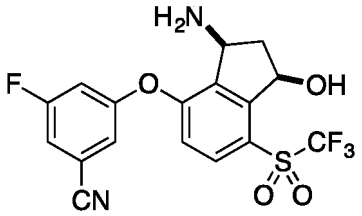
Etapa E: Preparación de (7-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-3-oxo-4-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamato de *terc*-butilo: En un tubo de presión, se disolvió una muestra de (4-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)carbamato de *terc*-butilo (77 mg, 0,13 mmol) en una mezcla de ácido acético (1,0 ml), tetrahidrofurano (0,5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 14 horas. El análisis por LCMS indica una reacción relativamente limpia con formación del producto deseado, material de partida sin reaccionar y predominando los correspondientes materiales no protegidos por Boc. Se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. El residuo sobrante se vertió en 20 ml de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc 3 x 15 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en 3 ml de CH_2Cl_2 y se trató con pirocarbonato de di-*terc*-butilo (13,8 mg, 0,063 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante una noche. Se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 5-35 % de EtOAc/hexano para proporcionar (7-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-3-oxo-4-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamato de *terc*-butilo (50 mg, 70 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z: 566, 568.

Etapa F: Preparación de (*cis*-7-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-3-hidroxi-4-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamato de *terc*-butilo: Una solución de (7-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-3-oxo-4-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,088 mmol) en metanol (2,0 ml) a 25 °C se trató con borohidruro sódico (3,3 mg, 0,088 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 0,5 ml de NH_4Cl acuoso saturado y se agitó durante 5 minutos. Se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de agua y se extrajo con EtOAc 3x10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 10-35 % de EtOAc/hexano para proporcionar (*cis*-7-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-3-hidroxi-4-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamato de *terc*-butilo (25 mg, 50 %) en forma de una película sólida transparente. LCMS ESI (-) (M-H) m/z: 568, 570.

Etapa G: Preparación de (*cis*-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-hidroxi-4-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamato de *terc*-butilo **(Compuesto 278):** Una solución de (*cis*-7-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-3-hidroxi-4-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamato de *terc*-butilo (20,5 mg, 0,036 mmol) y cianuro de cinc (4,6 mg, 0,04 mmol) en DMF (0,36 ml) se roció con nitrógeno durante 3 minutos. Después se trató la mezcla de reacción secuencialmente con aducto de dicloro[1;1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (2,9 mg, 10 mol %) y polvo de cinc (2,8 mg, 0,043 mmol) en corriente continua de nitrógeno. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de agua y se extrajo con Et_2O 3 x 10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 5-30 % de EtOAc/hexano para proporcionar el **compuesto 278** en forma de un sólido de color blanco (13,4 mg, 72 %). LCMS ESI (-) ($M+Cl^-$) m/z: 551, 553; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (d, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,07 (dt, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,54 (dd, 1H), 5,49-5,41 (m, 1H), 5,12 (d a, 1H), 3,33 (s a, 1H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,22 (d, 1H),

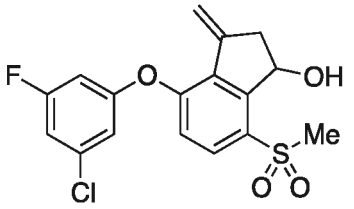
1,35 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 279

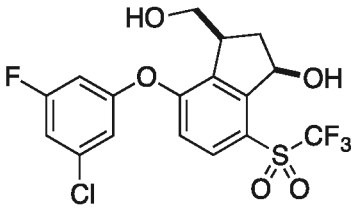


3-((*cis*-3-amino-1-hidroxi-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 279):** Una solución de (*cis*-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-hidroxi-4-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamato de *terc*-butilo (10,5 mg, 0,020 mmol) en diclorometano (0,5 ml) a 25 °C se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con alcohol isopropílico al 30 % en $CHCl_3$ 3 x 10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar el **compuesto 279** (6,5 mg, 77 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 417; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,16 (dt, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,53 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,35-1,95 (m, 4H).

Ejemplos de referencia 280 y 281



Compuesto 280



Compuesto 281

4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-metilen-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 280)** y (1*R*,3*S*)-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-(hidroximetil)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 281)**

Etapa A: Preparación de 3,7-dibromo-4-fluoro-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano]: Una solución de 7'-bromo-4'- fluoro-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indano] (2,55 g, 9,34 mmol) y AIBN (23 mg, 0,14 mmol) en tetracloruro de carbono (65 ml) se trató con N-bromosuccinimida (1,99 g, 11,2 mmol). La mezcla resultante se roció con nitrógeno durante 5 minutos. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua y se extrajo con CH_2Cl_2 3 x 30 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto se utilizó sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,52 (dd, 1H), 6,98 (dt, 1H), 5,41 (dd, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 4,19-4,08 (m, 2H), 2,91-2,88 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H).
Etapa B: Preparación de 7-bromo-4-fluoro-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-3-carbonitrilo: Una solución de 3,7-dibromo-4-fluoro-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano] (3,27 g, 9,3 mmol) en DMF (9,3 ml) se trató con cianuro de sodio (501 mg, 10,2 mmol) y se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 150 ml de agua y se extrajo con Et_2O 3 x 50 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 10-40 % de EtOAc/hexano para proporcionar 7-bromo-4-fluoro-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano]-3-carbonitrilo (750 mg, 27 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 298, 300.
Etapa C: Preparación de ácido 4-bromo-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-carboxílico: Una solución de 7-bromo-4-fluoro-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-3-carbonitrilo (166 mg, 0,56 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se trató con solución acuosa concentrada de HCl (1,9 ml) y se agitó a 105 °C durante 1 hora. Se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. La mezcla de reacción restante se vertió en 20 ml de agua y se extrajo con EtOAc 3 x 15 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto se usó sin más purificación. LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 273, 275. Etapa D: Preparación de *cis*-7-bromo-4-fluoro-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol: Una solución de ácido 4-bromo-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-carboxílico (581 mg, 2,1 mmol) en tetrahidrofurano (10,6 ml) se trató con complejo de borano y sulfuro de dimetilo (504 µl, 5,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió una porción más de complejo de borano y sulfuro de dimetilo (504 µl, 5,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición

cuidadosa gota a gota de agua. Una vez cesó la efervescencia, la mezcla de reacción se vertió en 20 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con alcohol isopropílico al 30 % en $CHCl_3$ 4 x 10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 15-80 % de EtOAc/hexano para proporcionar *cis*-7-bromo-4-fluoro-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (210 mg, 38 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36 (dd, 1H), 6,87 (dt, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,60 (ddd, 1H), 2,00 (d, 1H).

Etapa E: Preparación de *cis*-4-fluoro-3-(hidroximetil)-7-(metiltio)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol: Una solución de *cis*-7-bromo-4-fluoro-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (195 mg, 0,75 mmol) y diacetato de paladio (5,0 mg, 0,022 mmol) y (*R*)-Josifos (12,3 mg, 0,022 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2,0 ml) se roció con nitrógeno durante 3 minutos. Después se trató la mezcla de reacción con tiometóxido de sodio (78,5 mg, 1,12 mmol) en corriente continua de nitrógeno. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de agua y se extrajo con alcohol isopropílico al 30 % en $CHCl_3$ 3 x 10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 20-60 % de EtOAc/hexano para proporcionar *cis*-4-fluoro-3-(hidroximetil)-7-(metiltio)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (31 mg, 18 %). LCMS ESI (+) (M+Na) m/z 251.

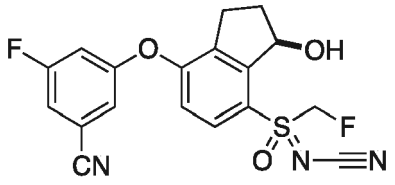
Etapa F: Preparación de *cis*-4-fluoro-3-(hidroximetil)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol: Una solución de *cis*-4-fluoro-3-(hidroximetil)-7-(metiltio)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (31 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (2,7 ml) a 25 °C se trató con ácido 3-cloroperbenzoico (82 mg, 0,33 mmol) y se agitó a 25 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de solución acuosa 1 M de NaOH y se extrajo con alcohol isopropílico al 30 % en $CHCl_3$ 3 x 10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 40-100 % de EtOAc/hexano para proporcionar *cis*-4-fluoro-3-(hidroximetil)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (23 mg, 66 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 261.

Etapa G: Preparación de 4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-metileno-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 280)** y *cis*-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-(hidroximetil)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 281):** Una solución de *cis*-4-fluoro-3-(hidroximetil)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (23 mg, 0,089 mmol) y 3-cloro-5-fluorofenol (13 mg, 0,089 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (0,9 ml) se trató con bicarbonato de cesio (21 mg, 0,11 mmol) y se agitó a 145 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de agua y se extrajo con Et_2O 3 x 10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 30-100 % de EtOAc/hexano para proporcionar el **compuesto 280** en forma de un sólido de color blanco (1,3 mg, 4 %) **compuesto 281** en forma de una película fina (3,2 mg, 9 %).

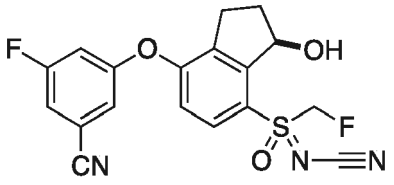
Datos para 4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-metilen-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 280):** LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 369, 371; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,79 (d, 1H), 6,98 (ddd, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,74 (dt, 1H), 5,97 (t, 1H), 5,68 (dt, 1H), 5,41 (t, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,91-2,84 (m, 1H).

Datos para *cis*-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-(hidroximetil)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 281)**: LCMS ESI (+) (M+H) m/z: 387, 389; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (d, 1H), 6,95 (ddd, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,70 (dt, 1H), 5,65 (d, 1H), 4,24-4,06 (m a, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,69 (ddd, 1H), 2,66-2,48 (m a, 1H), 2,12 (d, 1H).

Ejemplos 282 y 283



Compuesto 282



Compuesto 283

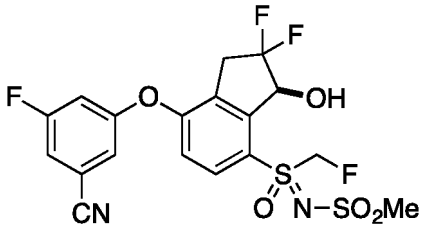
Isómero 1 de N-(((*R*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida **(Compuesto 282)** e isómero 2 de N-(((*R*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida **(Compuesto 283):** Una solución de N-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (85 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (2,2 ml) se enfrió a 0 °C y se roció con nitrógeno durante 5 minutos. Durante este tiempo se añadieron secuencialmente ácido fórmico (25 µl, 0,66 mmol) y trietilamina (31 µl, 0,44 mmol). Una vez se completó el rociado, se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (4,2 mg, 3 mol %) en una corriente continua de nitrógeno. El recipiente de

reacción se cerró herméticamente y se almacenó a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 3x15 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 10-45 % de EtOAc/CH_2Cl_2 para proporcionar dos isómeros.

Datos para el isómero 1 **(Compuesto 282):** 17,9 mg (21 %); Tiempo de retención de la HPLC (método largo) = 4,75 min; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 390; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (d, 1H), 7,27 (ddd, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,08 (dt, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,98 (dd, 1H), 5,80-5,75 (m, 1H), 5,49 (dd, 1H), 3,17 (dt, 1H), 2,94 (ddd, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,62-2,51 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H).

Datos para el isómero 2 **(Compuesto 283):** 14 mg (16 %); Tiempo de retención de la HPLC (método largo) = 4,69 min; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 390; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,91 (d, 1H), 7,27 (ddd, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,06 (dt, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,85-5,79 (m, 1H), 5,72 (dd, 1H), 5,61 (dd, 1H), 3,15 (ddd, 1H), 2,97 (d, 1H), 2,89 (ddd, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H).

Ejemplo 284



N-(((*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)metanosulfonamida **(Compuesto 284)**

Etapa A: Preparación de *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)-λ^4-sulfanilideno)metanosulfonamida: Se preparó 3-fluoro-5-((7-((fluorometil)tio)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo de forma similar de acuerdo con los **ejemplos 272** y **59.** Una solución de 3-fluoro-5-((7-((fluorometil)tio)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo (106 mg, 0,32 mmol), bis(*terc*-butilcarboniloxi)yodobenceno (196 mg, 0,48 mmol), óxido de magnesio (52 mg, 1,28 mmol) y metanosulfonamida (61 mg, 0,64 mmol) en diclorometano (3,0 ml) se trató con bis[rodio(ácido α,α,α',α'-tetrametil-1,3-bencenodipropiónico)] (12 mg, 5 mol %). El recipiente se cerró herméticamente y se agitó a 25 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se concentró y se usó sin más purificación. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 425.

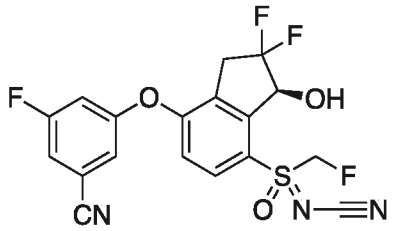
Etapa B: Preparación de *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilidino)metanosulfonamida: Una solución de *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)-λ^4-sulfanilideno)metanosulfonamida (170 mg, 0,4 mmol) y cloruro de rutenio (III) (2,1 mg, 0,01 mmol) en una mezcla de agua (2,0 ml), tetracloruro de carbono (2,0 ml) y acetonitrilo (2,0 ml) se trató con peryodato sódico (257 mg, 1,2 mmol) y se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de 10 ml de solución saturada de $Na_2S_2O_3$. La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se vertió en 20 ml de agua y se extrajo con CH_2Cl_2 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 20-65 % de EtOAc/hexano para proporcionar *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)λ^6-sulfanilideno)metanosulfonamida (110 mg, 62 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 441.

Etapa C: Preparación de (E, Z)-*N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-((3-metoxipropil)imino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)metanosulfonamida: Realizada de forma similar a la descrita en la etapa D del **ejemplo 274,** excepto porque se usaron 1,5 equivalentes de 3-metoxipropil amina. El análisis por LCMS se realizó tomando una alícuota de la mezcla de reacción y añadiéndola a una solución de MeOH que contenía exceso de $NaBH_4$. La LCMS indicó la formación de la amina mediante reducción de imina. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 514.

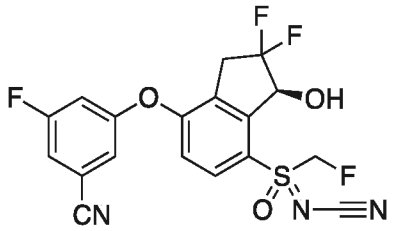
Etapa D: Preparación de *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)metanosulfonamida: Realizada de forma similar a la descrita en la etapa E del **ejemplo 274.** Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 25-55 % de EtOAc/hexano para proporcionar *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)metanosulfonamida (54 mg, 47 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 477.

Etapa E: Preparación de *N*-(((*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)metanosulfonamida (**Compuesto 284)**: Realizada de forma similar a la descrita en la etapa F del **ejemplo 274.** Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 20-55 % de EtOAc/hexano para proporcionar el **compuesto 284** en forma de una película fina (24 mg, 44 %). Tiempo de retención de la HPLC (método largo) = 4,82 min; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 479; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (d, 1H), 7,30 (ddd, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,10 (dt, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,97 (dd, 1H), 5,70 (dd, 1H), 5,60 (dd, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,61-3,39 (m, 2H), 3,23 (s, 3H).

Ejemplos 285 y 286



Compuesto 285



Compuesto 286

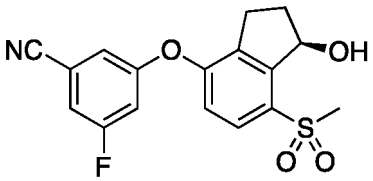
Isómero 1 de *N*-(((*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)- λ^6-sulfanilideno)cianamida **(Compuesto 285)** e isómero 2 de *N*-(((*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida **(Compuesto 286)**

Preparación de *N*-(((*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida: Se aislaron pequeñas cantidades de dos isómeros durante la purificación del **ejemplo 275,** Etapa B.

Datos para el isómero 1 **(Compuesto 285**): 1,1 mg (2 % de rendimiento); Tiempo de retención de la HPLC (método largo) = 4,91 min; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 426; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, 1H), 7,34 (ddd, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,12 (dt, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,75 (dd, 1H), 5,71-5,65 (m, 1H), 5,61 (dd, 1H), 3,64-3,45 (m, 2H), 3,14 (dd, 1H).

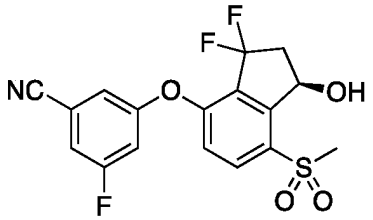
Datos para el isómero 2 **(Compuesto 286)**: 1,0 mg (2 % de rendimiento); Tiempo de retención de la HPLC (método largo) = 4,89 min; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 426; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03 (d, 1H), 7,34 (ddd, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,14 (dt, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,02 (dd, 1H), 5,65-5,59 (m, 1H), 5,54 (dd, 1H), 3,66-3,48 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H).

Ejemplo 287



3-fluoro-5-[(1*R*)-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-benzonitrilo **(Compuesto 287):** Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo 163** sustituyendo 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo con 3-fluoro-5-((7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo en la etapa D. LCMS ESI (-) m/z 392 (M+ HCO_2^-); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83 (d, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 2H), 5,71-5,67 (m, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H).

Ejemplo 288



3-[(1*R*)-3,3-difluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 288)**

Etapa A: Acetato de [(1*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]: A una solución en agitación de 3-fluoro-5-[(1*R*)-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-benzonitrilo (1,05 g, 3,0 mmol) en DCM (29 ml) se le añadió 4-(dimetilamino)piridina (0,369 g, 3,0 mmol) y trietilamina (0,84 ml, 6,1 mmol). Se añadió cloruro de acetilo (0,43 ml, 6,1 mmol) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-50 % de EtOAc/hexano) para dar acetato de [(1*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (0,72 g, 61 %).

LCMS ESI (-) m/z 434 (M+ HCO_2^-). Etapa B: Acetato de [(1*R*,3*R*)-3-bromo-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]: A una solución en agitación de acetato de [(1*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (720 mg, 1,85 mmol) en tetracloruro de carbono (18 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (362 mg, 2,0 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (3 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10-40 % de EtOAc/hexanos) para dar acetato de [(1*R*,3*R*)-3-bromo-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (514 mg, 59 %) y una mezcla 1:2 de acetato de (1*R*,3*R*)-3-bromo-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] y acetato de [(1*R*,3*S*)-3-bromo-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (360 mg, 41 %). LCMS ESI (-) m/z: 512, 514 (M+ HCO_2^-).

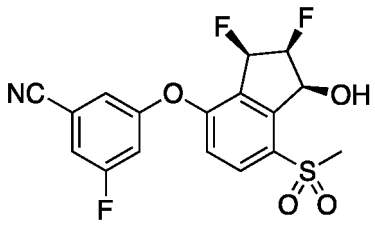
Etapa C: Acetato de [(1*R*,3*S*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]: A una solución en agitación de acetato de [(1*R*,3*R*)-3-bromo-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (423 mg, 0,9 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) y agua (2 ml) se le añadió carbonato de plata (374 mg, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS ESI (-) m/z 450 (M+ HCO_2^-).

Etapa D: Acetato de [(1*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-7-metilsulfonil-3-oxo-indan-1-ilo]: A una solución en agitación de acetato de [(1*R*,3*S*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (366 mg, 0,9 mmol) en DCM (9 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (574 mg, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-50 % de EtOAc/hexano) para dar acetato de [(1*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-7-metilsulfonil-3-oxo-indan-1-ilo] (320 mg, 88 %). LCMS ESI (-) m/z 402 (M-H).

Etapa E: Acetato de [(1*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3,3-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]: A un tubo de plástico que contenía acetato de [(1*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-7-metilsulfonil-3-oxo-indan-1-ilo] (109 mg, 0,27 mmol) y DCM (1,2 ml) se le añadió trifluoruro de 4-(*terc*-butil)-2,6-dimetilfenil azufre (115 mg, 0,46 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió fluoruro de hidrógeno en piridina (70 %, 0,02 ml, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10-50 % de EtOAc/hexano) para dar acetato de [(1*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3,3-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (97 mg, 84 %). LCMS ESI (+) m/z 426 (M+H).

Etapa F: [(1*R*)-3,3-difluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 288):** A una solución en agitación de acetato de [(1*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3,3-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (97 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se le añadió solución 0,5 N de LiOH (0,68 ml, 0,34 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después la reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (30-70 % de EtOAc/hexano) para dar el **compuesto 288** (75 mg, 86 %). LCMS ESI (-) m/z 428 (M+ HCO_2^-); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,08 (d, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,19 (s a, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,78-5,70 (m, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,17-3,02 (m, 1H), 2,80-2,64 (m, 1H).

Ejemplo 289



3-[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-difluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 289)**

Etapa A: Acetato de [(1*S*,2*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]: A una solución en agitación de 3-fluoro-5-[(1*S*,2*R*)-2-fluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-benzonitrilo (2,00 g, 5,47 mmol) en DCM (27 ml) se le añadió 4-(dimetilamino)piridina (0,2 g, 1,64 mmol) y trietilamina (1,53 ml, 10,9 mmol). Se añadió anhídrido acético (1,00 ml, 10,9 mmol) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-40 % de EtOAc/hexano) para dar acetato de [(1*S*,2*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (1,95 g, 87 %). LCMS ESI (+) m/z 408 (M+H).

Etapa B: Acetato de [(1*S*,2*S*,3*S*)-3-bromo-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] y acetato de [(1*S*,2*S*,3*R*)-3-bromo-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]: A una solución en agitación de acetato de [(1*S*,2*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (1,95 g, 4,79 mmol) en 1,2-

dicloroetano (24 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (0,94 g, 5,27 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (8 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-30 % de EtOAc/hexano) para dar acetato de [(1*S*,2*S*,3*S*)-3-bromo-4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (1,52 g, 65 %). LCMS ESI (+) m/z 486, 488 (M+H). Más elución con 30-50 % de EtOAc/hexano dio el producto más polar acetato de [(1*S*,2*S*,3*R*)-3-bromo-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (0,583 g, 25 %). LCMS ESI (+) m/z 486, 488 (M+H).

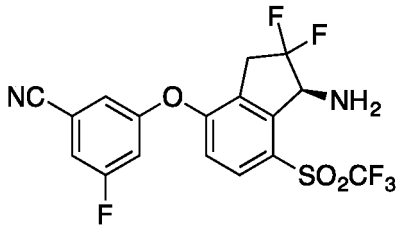
Etapa C: Acetato de [(1*S*,2*R*,3*S*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]: A una mezcla combinada de acetato de [(1*S*,2*S*,3*S*)-3-bromo-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] y acetato de [(1*S*,2*S*,3*R*)-3-bromo-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] preparados en la Etapa B (2,05 g, 4,22 mmol) se le añadió 1,2-dimetoxietano (28 ml) y agua (0,050 ml) seguido de hidrato de perclorato de plata (1,42 g, 6,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-50 %) para dar acetato de [(1*S*,2*R*,3*S*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (0,416 g, 23 %) en forma del producto menos polar. LCMS ESI (+) m/z 441 ($M+NH_4^+$). Más elución con EtOAc al 60 %/hexano dio acetato de [(1*S*,2*R*,3*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (0,58 g, 32 %). LCMS ESI (+) m/z 441 ($M+NH_4^+$).

Etapa D: Acetato de [(1*S*,2*S*,3*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,3-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]: A una solución en agitación de acetato de [(1*S*,2*R*,3*S*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (416 mg, 0,98 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (0,26 ml, 2,0 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. La reacción se interrumpió por $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-40 % de EtOAc/hexano) para dar acetato de [(1*S*,2*S*,3*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,3-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (310 mg, 74 %). LCMS ESI (+) m/z 426 (M+H).

Etapa E: 3-[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-difluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 289)**: Preparado como se describe en el **ejemplo 288.**

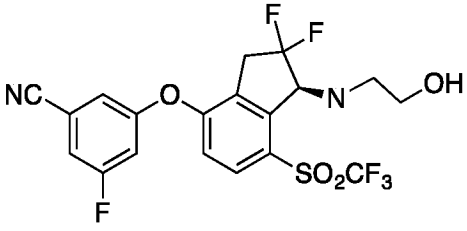
etapa F sustituyendo acetato de [(1*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3,3-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] con acetato de [(1*S*,2*S*,3*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,3-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]. LCMS ESI (+) m/z 384 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,13 (d, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,09-5,91 (m, 1H), 5,87-5,80 (m, 1H), 5,25-5,05 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,95 (d, 1H).

Ejemplo 290



3-[(1*S*)-1-amino-2,2-difluoro-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 290):** Preparado como se describe en el **ejemplo 165** usando 3-[2,2-difluoro-1-oxo-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluorobenzonitrilo en lugar de 3-(2,2-difluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo de la etapa A. LCMS ESI (+) m/z 437 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92 (d, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 3,65-3,41 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 291



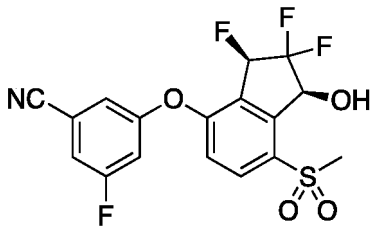
3-[(1*S*)-2,2-difluoro-1-(2-hidroxietilamino)-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 291)**

Etapa A: 3-[(1*S*)-1-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxietilamino]-2,2-difluoro-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-

benzonitrilo: A una solución en agitación de 3-[(1*S*)-1-amino-2,2-difluoro-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluorobenzonitrilo (18 mg, 0,04 mmol) y 2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxiacetaldehído (36 mg, 0,21 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,4 ml) se le añadió $NaB(OAc)_3H$ (306 mg, 1,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5-20 % de EtOAc/hexano) para dar 3-[(1*S*)-1-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxietilamino]-2,2-difluoro-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (7 mg, 29 %). LCMS ESI (+) m/z 595 (M+H).

Etapa B: 3-[(1*S*)-2,2-difluoro-1-(2-hidroxietilamino)-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 291):** Una mezcla de 3-[(1*S*)-1-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxietilamino]-2,2-difluoro-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (7 mg, 0,01 mmol) en DCM (0,2 ml) se trató con HCl 5 N en isopropanol (0,07 ml, 0,35 mmol) durante 1 hora. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (20-50 % de EtOAc/hexano) para dar el **compuesto 291** (5 mg, 88 %). LCMS ESI (+) m/z 481 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (d, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,77-3,52 (m, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,06 (t, 2H).

Ejemplo 292



3-fluoro-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-trifluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-benzonitrilo **(Compuesto 292)**

Etapa A: Acetato de [(1*S*,3*S*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] y acetato de [(1*S*,3*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]: A una solución en agitación de acetato de [(1*S*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (1,0 g, 2,35 mmol) en DCE (24 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,46 g, 2,59 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (4 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El producto en bruto se disolvió en 1,2-dimetoxietano (11 ml) y agua (0,11 ml). Se añadió hidrato de perclorato de plata (0,35 g, 1,55 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-60 % de EtOAc/hexano) para dar acetato de [(1*S*,3*S*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (39 mg, 9 % de rendimiento) en forma del producto menos polar. LCMS ESI (+) m/z 459 ($M+NH_4^+$). Más elución dio acetato de [(1*S*,3*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (80 mg, 18 %). LCMS ESI (+) m/z 459 ($M+NH_4^+$).

Etapa B: Acetato de [(1*S*,3*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2,3-trifluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]: Preparado como se describe en el **ejemplo 289** etapa D sustituyendo acetato de [(1*S*,2*R*,3*S*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] con acetato de [(1*S*,3*S*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]. LCMS ESI (+) m/z 444 (M+H).

Etapa C: 3-fluoro-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-trifluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-benzonitrilo: Preparado como se describe en el **ejemplo 288** etapa F sustituyendo acetato de [(1*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3,3-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] con acetato de [(1*S*,3*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2,3-trifluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]. LCMS ESI (+) m/z 419 ($M+NH_4^+$); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,14-8,11 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,91-5,75 (m, 1H), 5,71-5,65 (m, 1H), 3,39 (d, 1H), 3,25 (s, 3H).

Síntesis alternativa 1 de 3-fluoro-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-trifluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-benzonitrilo **(Compuesto 292)**

Etapa A: 3-fluoro-5-(2'-fluoro-7'-metilsulfonil-3'-oxo-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il)oxi-benzonitrilo: A una solución en agitación de 3-fluoro-5-(7'-metilsulfonil-3'-oxo-espiro[1,3-2,1'-indan]-4'-il)oxi-benzonitrilo (1,0 g, 2,48 mmol) y trietilamina (2,07 ml, 14,9 mmol) en DCM (24,8 ml) se añadió gota a gota [*terc*-butil(dimetil)silil] trifluorometanosulfonato (0,85 ml, 3,7 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó y se concentró. El producto en bruto se disolvió en acetonitrilo (25 ml). Se añadió Selectfluor® (1,14 g, 3,2 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía

ultrarrápida sobre gel de sílice (20-50 % de EtOAc/hexano) para dar 3-fluoro-5-(2'-fluoro-7'-metilsulfonil-3'-oxo-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il)oxi-benzonitrilo (0,81 g, 78 %). LCMS ESI (+) m/z 422 (M+H).

Etapa B: 3-(2',2'-difluoro-7'-metilsulfonil-3'-oxo-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo: A una solución en agitación de 3-fluoro-5-(2'-fluoro-7'-metilsulfonil-3'-oxo-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il)oxi-benzonitrilo (455 mg, 1,08 mmol) y trietilamina (0,90 ml, 6,5 mmol) en DCM (11 ml) se le añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de [*terc*-butil(dimetil)sililo] (0,37 ml, 1,6 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó y se concentró. El producto en bruto se disolvió en acetonitrilo (11 ml). Se añadió Selectfluor® (612 mg, 1,73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-50 % de EtOAc/hexano) para dar 3-(2',2'-difluoro-7'-metilsulfonil-3'-oxo-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il)oxi-5-fluorobenzonitrilo (337 mg, 71 %). LCMS ESI (+) m/z 440 (M+H).

Etapa C: 3-[(3'S)-2',2'-difluoro-3'-hidroxi-7'-metilsulfonil-espiro[1,3-dioxolan-2,1 '-indan]-4'-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo: Se añadió ácido fórmico (0,087 ml, 2,3 mmol) lentamente a una solución de trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C. Después se añadió 3-(2',2'-difluoro-7'-metilsulfonil-3'-oxo-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il)oxi-5-fluorobenzonitrilo (337 mg, 0,77 mmol) seguido de la adición de RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (5,5 mg, 0,01 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después se colocó el matraz en un refrigerador a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-60 % de EtOAc/hexanos) para dar 3-[(3'S)-2',2'-difluoro-3'-hidroxi-7'-metilsulfonil-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (335 mg, 99 %). LCMS ESI (+) m/z 424 (M+H).

Etapa D: 3-fluoro-5-[(3'R)-2',2',3'-trifluoro-7'-metilsulfonil-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il]oxi-benzonitrilo: A una solución en agitación de 3-[(3'S)-2',2'-difluoro-3'-hidroxi-7'-metilsulfonil-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il]oxi-5-fluorobenzonitrilo (285 mg, 0,650 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (0,17 ml, 1,3 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-60 % EtOAc/hexano) para dar 3-fluoro-5-[(3'R)-2',2',3'-trifluoro-7'-metilsulfonil-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il]oxi-benzonitrilo (248 mg, 87 %). LCMS ESI (+) m/z 444 (M+H).

Etapa E: 3-fluoro-5-[(3*R*)-2,2,3-trifluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il]oxi-benzonitrilo: A una solución en agitación de 3-fluoro-5-[(3'R)-2',2',3'-trifluoro-7'-metilsulfonil-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il]oxi-benzonitrilo (286 mg, 0,65 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió ácido perclórico al 70 % (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (30-60 % de EtOAc/hexanos) para dar 3-fluoro-5-[(3*R*)-2,2,3-trifluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il]oxi-benzonitrilo (145 mg, 56 %). LCMS ESI (+) m/z 400 (M+H).

Etapa F: 3-fluoro-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-trifluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-benzonitrilo **(Compuesto 292):** A una solución en agitación de 3-fluoro-5-[(3*R*)-2,2,3-trifluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il]oxi-benzonitrilo (144 mg, 0,36 mmol) en DCM (3,6 ml) se le añadió ácido fórmico (0,041 ml, 1,1 mmol) seguido de trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno. Se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (1,1 mg) en atmósfera de nitrógeno. Después se colocó el recipiente de reacción en un refrigerador a 4 °C durante una noche. Los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-60 % de EtOAc/hexano) para dar el **compuesto 292** (92 mg, 64 %).

Síntesis alternativa 2 de 3-fluoro-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-trifluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-benzonitrilo **(Compuesto 292)**

Etapa A: 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1,3-dioxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo: A una solución en agitación de 3-fluoro-5-(7'- metilsulfonil-3'-oxo-espiro[1,3-dioxolan-2,1 '-indan]-4'-il)oxi-benzonitrilo (500 mg, 1,24 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió HCl 4 N (3,1 ml, 12 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS ESI (+) m/z 360 (M+H).

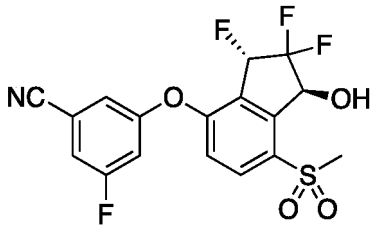
Etapa B: 3-(2,2-difluoro-7-metilsulfonil-1,3-dioxo-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo: A una solución en agitación de 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1,3-dioxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (producto en bruto de la etapa A, 445 mg, 1,24 mmol) en acetonitrilo (12 ml) a 25 °C se le añadió carbonato sódico anhidro (289 mg, 2,72 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió Selectfluor® (965 mg, 2,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-60 % de EtOAc/hexano) para dar 3-(2,2-difluoro-7-metilsulfonil-1,3-dioxo-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo (230 mg, 47 %). LCMS ESI (+) m/z 396 (M+H).

Etapa C: 3-[(1*S*,3*S*)-2,2-difluoro-1,3-dihidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo: Se añadió ácido fórmico (0,049 ml, 1,3 mmol) lentamente a una solución de trietilamina (0,12 ml, 0,86 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C. Después se añadió 3-(2,2-difluoro-7-metilsulfonil-1,3-dioxo-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo (170 mg, 0,43 mmol)

seguido de la adición de RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (5,5 mg, 0,01 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después se colocó el matraz en un refrigerador a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-60 % de EtOAc/hexano) para dar 3-[(1*S*,3*S*)-2,2-difluoro-1,3-dihidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-5-fluorobenzonitrilo (70 mg, 41 %) y 3-[(1*S*,3*R*)-2,2-difluoro-1,3-dihidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (65 mg, 38 %). LCMS ESI (+) m/z 400 (M+H).

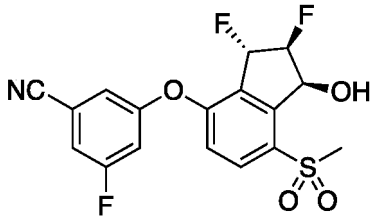
Etapa D: 3-fluoro-5-[(1*S*,3*R*)-2,2,3-trifluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-benzonitrilo (Compuesto 292): A una solución en agitación de 3-[(1*S*,3*S*)-2,2-difluoro-1,3-dihidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (70 mg, 0,18 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (0,058 ml, 0,44 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a -20 °C y se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-60 % de EtOAc/hexano) para dar el **compuesto 292** (31 mg, 44 %).

Ejemplo 293



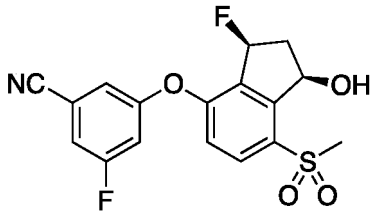
3-fluoro-5-[(1*S*,3*S*)-2,2,3-trifluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-benzonitrilo **(Compuesto 293)**: Preparada de forma similar a la descrita en el **ejemplo 292** etapa B a C sustituyendo acetato de [(1*S*,3*S*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] con acetato de [(1*S*,3*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] en la etapa B. LCMS ESI (+) m/z 419 ($M+NH_4^+$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,10-8,07 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,07-5,90 (m, 1H), 5,87-5,80 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,26 (s, 3H).

Ejemplo 294



3-[(1*S*,2*S*,3*S*)-2,3-difluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 294):** Preparada de forma similar a la descrita en el **ejemplo 289** sustituyendo acetato de [(1*S*,2*R*,3*S*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] con acetato de [(1*S*,2*R*,3*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] en la etapa D. LCMS ESI (+) m/z 384 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,09-8,06 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,30-6,12 (m, 1H), 5,96-5,89 (m, 1H), 5,46-5,27 (m, 1H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,27 (s, 3H).

Ejemplo 295



3-fluoro-5-[(1*R*,3*S*)-3-fluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-benzonitrilo **(Compuesto 295)**

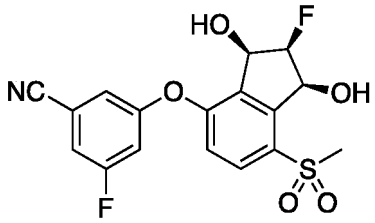
Etapa A: Acetato de [(1*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]: Preparado como se describe en el **ejemplo 288** etapa C sustituyendo acetato de [(1*R*,3*R*)-3-bromo-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-7-

metilsulfonil-indan-1-ilo] con acetato de [(1*R*)-3-bromo-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]. LCMS ESI (-) m/z 450 (M+ HCO_2^-).

Etapa B: Acetato de [(1*R*,3*S*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-fluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]: A una solución en agitación de acetato de [(1*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (306 mg, 0,75 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (0,2 ml, 1,5 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-40 % de EtOAc/hexano) para dar acetato de [(1*R*,3*S*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-fluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (144 mg, 47 %) en forma del producto menos polar y acetato de [(1*R*,3*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-fluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (82 mg, 27 %) en forma del producto más polar.

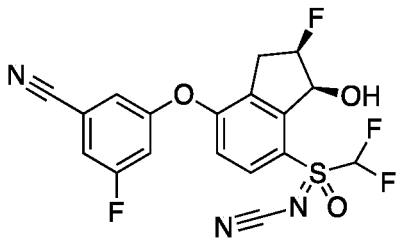
Etapa C: 3-fluoro-5-[(1*R*,3*S*)-3-fluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-benzonitrilo **(Compuesto 295):** Preparado como se describe en el **ejemplo 288** etapa F sustituyendo acetato de [(1*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3,3-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] con acetato de [(1*R*,3*S*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-fluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]. LCMS ESI (+) m/z 383 ($M+NH_4^+$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,09-5,79 (m, 1H), 5,69-5,61 (m, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,94-2,80 (m, 1H), 2,52-2,41 (m, 1H).

Ejemplo 296



3-fluoro-5-[(1*S*,2*R*,3*R*)-2-fluoro-1,3-dihidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-benzonitrilo **(Compuesto 296):** Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo 288** etapa F sustituyendo acetato de [(1*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3,3-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] con acetato de [(1*S*,2*R*,3*R*)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo]. LCMS ESI (+) m/z 399 ($M+NH_4^+$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (d, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,76-5,70 (m, 1H), 5,30-5,24 (m, 1H), 5,18-5,01 (m, 1H), 3,29 (s, 3H).

Ejemplo 297



Isómero 1 de *N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(difluorometil)(oxo)-λ⁶-sulfanilideno)cianamida **(Compuesto 297)**

Etapa A: Preparación de 3-fluoro-5-(7-mercapto-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo: Una mezcla de 3-fluoro-5-((7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo y 3-fluoro-5-((7-(metilsulfinil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo (relación aprox. 1:2) se disolvió en cloruro de metileno (100 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió anhídrido trifluoroacético (21,1 ml, 152 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de aproximadamente dos horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (25 ml). Se añadió trietilamina (25 ml, 179 mmol) lentamente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre NaOH 1 N y MTBE y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se enfrió a 0 °C y el pH se ajustó a 3-4 usando $KHSO_4$ al 10 %. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó en la alquilación siguiente sin demora. LCMS ESI (+) m/z 300 (M+H).

Etapa B: Preparación de 3-((7-((difluorometil)tio)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se disolvió 3-fluoro-5-(1-oxo-7-sulfanil-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (4,54 g, 15,2 mmol) en acetonitrilo (54 ml) y se trató con una solución de KOH (17,0 g, 303 mmol) en agua (54 ml). La mezcla se purgó con argón, se enfrió a -20 °C,

después se trató con bromodifluorometildietilfosfonato (5,4 ml, 30,4 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró suavemente para eliminar el MeCN, después se añadieron MTBE y agua (aprox. 50-70 ml de cada uno). Las capas se separaron. La capa acuosa se enfrió en un baño de hielo y se ajustó a pH 3-4 con $KHSO_4$ al 10 %. La capa acuosa se trató con MTBE/acetato de etilo (1:1, ca. 200 ml) y se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, después los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, $NaHCO_3$ saturado, agua, NaCl saturado, $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró al vacío. El residuo se cromatografió en SiO_2 (Biotage SNAP 10 g) y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado en forma de un sólido rosado (aprox. 650 mg). Las fracciones mezcladas se volvieron a cromatografiar sobre SiO_2 (Biotage SNAP 50 g) con cloroformo para dar el producto deseado (0,87 g, rendimiento combinado del 29 %). LCMS ESI (+) m/z 350 (M+H).

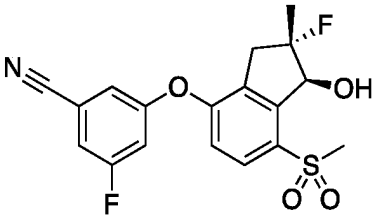
Etapa C: Preparación de *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)(difluorometil)-λ^4-sulfanilideno)cianamida: Una solución de 3-((7-((difluorometil)tio)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (573 mg, 1,64 mmol), bis(*terc*-butilcarboniloxi)yodobenceno (1330 mg, 3,28 mmol), óxido de magnesio (264 mg, 6,56 mmol) y cianamida (138 mg, 3,28 mmol) en diclorometano (22 ml) se trató con bis[rodio(ácido α,α,α',α'-tetrametil-1,3-bencenopropiónico)] (100 mg, 0,13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La reacción se filtró a través de celite, se lavó con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se utilizó sin más purificación. LCMS ESI (+) m/z 390 (M+H).

Etapa D: Preparación de *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(difluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida: Se disolvió [[7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-oxo-indan-4-il]-(difluorometil)-λ^4-sulfanilideno]cianamida (638 mg, 1,64 mmol) en una mezcla de tetracloruro de carbono (4 ml), acetonitrilo (4 ml) y agua (8 ml). Esta solución se trató con tricloruro de rutenio (III) (6,8 mg, 0,03 mmol) seguido de peryodato sódico (1,05 g, 4,92 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron más tricloruro de rutenio (III) (6,8 mg, 0,03 mmol) y peryodato sódico (1,05 g, 4,92 mmol) y la agitación se continuó durante 24 horas más. La mezcla heterogénea se diluyó con cloruro de metileno y una solución semisaturada de tiosulfato sódico y se agitó durante 1 hora, después se filtró a través de un lecho de celite. La capa acuosa se lavó con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con tiosulfato sódico diluido, agua, después se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP 25 g) con un gradiente de acetato de etilo/hexano para proporcionar el producto deseado (304 mg). LCMS ESI (+) m/z 406 (M+H).

Etapa E: Preparación de *N*-(((*R*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(difluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida: Una solución de ciano-[[7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-oxo-indan-4-il]-(difluorometil)-oxo-λ^6-sulfanilideno]amonio (136 mg, 0,33 mmol) en acetonitrilo (3,8 ml) se trató con bis(tetrafluoroborato) de [1-fluoro-4-hidroxi-1,4-diazoniabiciclo[2,2,2]octano en óxido de aluminio (Accufluor® 50 % en peso) y se agitó a reflujo durante 9 horas, después se dejó enfriar con el baño y se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó con una corriente de gas nitrógeno. El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP 10 g) con un gradiente de acetato de etilo/hexano para proporcionar el producto deseado (78 mg). LCMS ESI (+) m/z 424 (M+H).

Etapa F: Preparación de *N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(difluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida **(Compuesto 297)**: Se disolvió *N*(((*R*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(difluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (78 mg, 0,18 mmol) (que contenía algo de *N*-((7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(difluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida de la reacción anterior) en isopropanol (0,9 ml) y se trató con trietilamina (0,05 ml, 0,37 mmol), ácido fórmico (0,02 ml, 0,55 mmol) y RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (1,2 mg, 0,002 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró en una corriente de nitrógeno, después se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP 10 g) con un gradiente de acetato de etilo/hexano. Una segunda purificación sobre SiO_2 (Biotage SNAP 25 g Ultra) con un gradiente de acetato de etilo/hexano proporcionó el **compuesto 297** (2,7 mg). LCMS ESI (+) m/z 426 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (d, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,23 (t, J = 54 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,71-5,63 (m, 1H), 5,56-5,52 (m, 0,5H), 5,43-5,39 (m, 0,5H), 3,59 (t, 1H), 3,46-3,18 (m, 2H).

Ejemplo 298



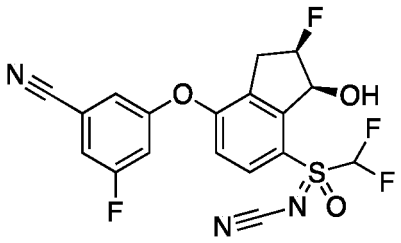
3-fluoro-5-(((1*S*,2*S*)-2-fluoro-1-hidroxi-2-metil-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 298)**

Etapa A: Preparación de 3-fluoro-5-((2-fluoro-2-metil-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo: Se disolvió 3-fluoro-5-(2-fluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (192 mg,

0,53 mmol) en DMF (1,5 ml) y se trató con carbonato de cesio (343 mg, 1,06 mmol). Se añadió yodometano (0,16 ml, 2,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se roció con gas nitrógeno durante varios minutos, después se diluyó con cloruro de metileno/acetato de etilo (1:1). La suspensión se filtró a través de papel y después el filtrado se diluyó con agua y se mezcló suavemente. Después de la lenta separación, la capa orgánica se lavó dos veces con agua, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío (315 mg). El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP Ultra 10 g) con un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (61 mg). LCMS ESI (+) m/z 378 (M+H)

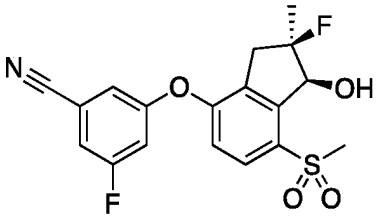
Etapa B: Preparación de 3-fluoro-5-(((1*S*,2*S*)-2-fluoro-1-hidroxi-2-metil-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 298):** Se suspendió 3-fluoro-5-(2-fluoro-2-metil-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (61 mg, 0,16 mmol) en cloruro de metileno (1,2 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con trietilamina (0,05 ml, 0,32 mmol), ácido fórmico (0,02 ml, 0,48 mmol) y RuCl(p-cimeno)[(*R,R*)-Ts-DPEN] (1,03 mg, 0,002 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 horas. El disolvente se retiró mediante exposición a una corriente de gas nitrógeno. El residuo se purificó por TLC preparativa con MeOH al 2 %/cloruro de metileno para dar el compuesto 298 (8,6 mg). LCMS ESI (+) m/z 397 ($M+NH_4$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (d, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 5,29-5,23 (m, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,26-3,04 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 1,70 (d, J = 22 Hz, 3H)

Ejemplo 299



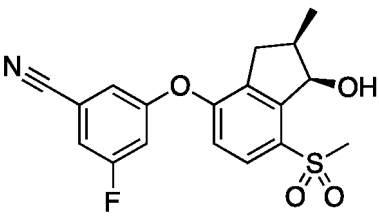
Isómero 2 de *N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(difluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida (**Compuesto 299**): Preparado como se describe en el **ejemplo 297** (2,2 mg). LCMS ESI (+) m/z 426 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03 (d, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,01 (t, J = 53 Hz, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,73-5,66 (m, 1H), 5,56-5,52 (m, 0,5H), 5,43-5,39 (m, 0,5H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,35-3,19 (m, 2H)

Ejemplo 300



3-fluoro-5-(((1*S*,2*R*)-2-fluoro-1-hidroxi-2-metil-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo (**Compuesto 300**): Preparado como se describe en el **ejemplo 298**. LCMS ESI (+) m/z 397 ($M+NH_4$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,90 (d, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 6,99 (dt, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,79-3,77 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,95-2,84 (m, 1H), 1,70 (d, 3H)

Ejemplo 301



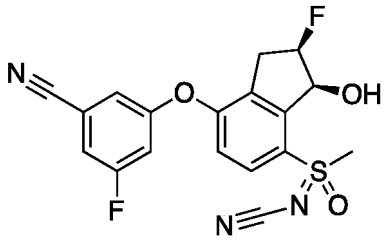
3-fluoro-5-(((1*R*,2*R*)-1-hidroxi-2-metil-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo (**Compuesto 301**)

Etapa A: Preparación de 3-fluoro-5-((2-metil-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo: Una solución de diisopropilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) en THF (2 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con n-BuLi (2,26 M en

hexanos, 0,83 ml, 1,9 mmol), después se agitó durante 15 minutos. Los disolventes se eliminaron de la mezcla a alto vacío mientras se mantenía el matraz a 0 °C. El sólido de color blanco resultante se disolvió en THF recién preparado (1,8 ml). Esta solución se añadió gota a gota a un matraz que contenía una solución de 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxibenzonitrilo (500 mg, 1,45 mmol) disuelto en una mezcla de THF (2 ml) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1 ml) que se enfrió a -40 °C. La solución oscura se agitó durante 30 minutos a -40 °C, después se añadió yodometano (0,13 ml, 2,0 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con el baño y se agitó durante 10 horas. La mezcla de reacción oscura se enfrió a 0 °C y se vertió en $KHSO_4$ al 10 % y se agitó durante varios minutos. Se añadió acetato de etilo. El pH de la capa acuosa se ajustó a aproximadamente 8 con $NaHCO_3$ sólido y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP 25 g) con un gradiente de acetato de etilo/hexano. El material deseado se aisló en forma de un sólido de color blanco (55 mg). LCMS ESI (+) m/z 360 (M+H).

Etapa B: Preparación de 3-fluoro-5-(((1*R*,2*R*)-1-hidroxi-2-metil-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 301):** Se suspendió 3-fluoro-5-(2-metil-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo (26 mg, 0,07 mmol) en isopropanol (0,2 ml) y se trató con trietilamina (0,02 ml, 0,14 mmol), ácido fórmico (0,01 ml, 0,22 mmol) y RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (0,46 mg, 0,001 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió más cloruro de metileno (aproximadamente 100 µl). La mezcla de reacción se trató con trietilamina recién preparada (0,02 ml, 0,14 mmol), ácido fórmico (0,01 ml, 0,22 mmol), y RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (0,46 mg, 0,001 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró en una corriente de gas nitrógeno y después se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP 10 g) con un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar el **compuesto 301** (19 mg). LCMS ESI (+) m/z 379 ($M+NH_4$); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,84 (d, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,07-7,06 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,97 (dt, 1H), 5,46-5,43 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,08 (d, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,68-2,53 (m, 2H), 1,25 (d, 3H).

Ejemplo 302

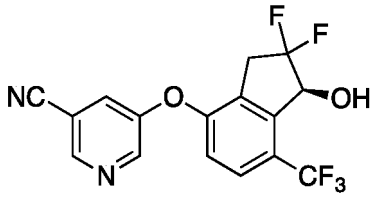


N-(((2*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida **(Compuesto 302)**

Etapa A: Preparación de [[7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-oxo-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida: Se disolvió [[7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-oxo-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida (250 mg, 0,69 mmol) en MeOH (3 ml) y se trató con Selectfluor® (365 mg, 1,03 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Se añadió más MeOH recién preparado (3 ml) seguido de Selectfluor® (365 mg, 1,03 mmol) y la mezcla se calentó durante otras 30 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y después se separó. La capa orgánica se lavó con agua, $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un sólido de color pardo (297 mg). El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP 10 g) con un gradiente de acetato de etilo al 10 % en cloruro de metileno para dar el producto deseado en forma de una mezcla de isómeros (17 mg). LCMS ESI (-) m/z 432 ($M+HCOO^-$).

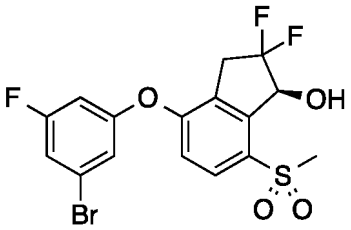
Etapa B: Preparación de *N*-(((2*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(metil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida **(Compuesto 302):** Se disolvió [[7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-oxo-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida (17 mg, 0,04 mmol) en cloruro de metileno (0,14 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con trietilamina (12 µl, 0,09 mmol) y ácido fórmico (5 µl, 0,13 mmol). Una solución separada que contenía RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (0,28 mg, 0,0004 mmol) se disolvió en diclorometano (0,14 ml), se enfrió a 0 °C y después se añadió a la primera solución. La mezcla de reacción se transfirió a un refrigerador (4 °C) y se dejó reposar durante 120 horas. La mezcla de reacción se concentró en una corriente de gas nitrógeno y después se cromatografió sobre SiO_2 con un gradiente escalonado de hexano/acetato de etilo (3:1,3:2, 1:1,2:3) para dar el **compuesto 302** (8,8 mg) en forma de una mezcla de isómeros en azufre. LCMS ESI (+) m/z 390 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 0,5H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 0,5H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,78-5,69 (m, 1H), 5,54-5,50 (m, 0,5H), 5,40-5,37 (m, 0,5H), 3,50 (d, J = 42 Hz, 3H), 3,39-3,11 (m, 3H).

Ejemplo 303



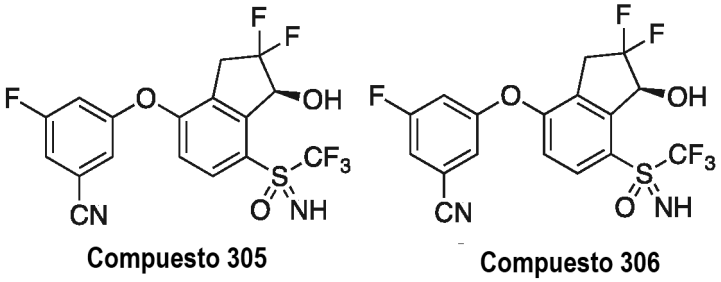
5-[1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(trifluorometil)indan-4-il]oxipiridin-3-carbonitrilo (**Compuesto 303):** Preparado de forma similar a la descrita para el **compuesto 273,** sustituyendo 5-fluoronicotinonitrilo por 3,5-difluorobenzonitrilo en la etapa D. Se determinó que el producto tenía un 98 % de e.e. mediante análisis por HPLC quiral. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,72 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,33-5,28 (m, 1H), 3,55-3,32 (m, 2H), 2,86-2,82 (m, 1H). *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 357.

Ejemplo 304



(*S*)-4-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (**Compuesto 304**): Preparado de un modo similar al de la síntesis del **compuesto 163.** LC-MS ESI (+) *m/z* 437, 439 (M+H+); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88 (d, 1 H), 7,17-7,13 (m, 1 H), 7,04-7,02 (m, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 6,77-6,74 (m, 1 H), 5,61-5,56 (m, 1 H), 3,57-3,36 (m 3 H), 3,22 (s, 3 H).

Ejemplos 305 y 306



Compuesto 305 **Compuesto 306**

Isómero 1 de 3-(((1*S*)-2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 305)** e isómero 2 de 3-(((1*S*)-2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 306)**

Etapa A: Preparación de (7-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(imino)(trifluorometil)-λ^6-sulfanona: Una mezcla de *N*-((7-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(oxo)(trifluorometil)-λ^6-sulfanilideno)acetamida y acetato de 4-fluoro-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo (469 mg, 1,44 mmol) en acetonitrilo (7,2 ml) a 25 °C se trató con solución acuosa al 22,5 % de HCl (3,6 ml) y se agitó a 25 °C durante una noche. Se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de agua y se extrajo con alcohol isopropílico al 30 % en $CHCl_3$ 3x20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo del producto se usó sin más purificación. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 284.

Etapa B: Preparación de 3-fluoro-5-(1-hidroxi-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo: Una solución de (7-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(imino)(trifluorometil)-λ^6-sulfanona (428 mg, 1,5 mmol), 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo (207 mg, 1,5 mmol) y bicarbonato de cesio (322 mg, 1,66 mmol) en DMF (6,0 ml) se agitó a 90 °C durante 4,5 horas. Se añadieron 40 mg más de carbonato de cesio y la mezcla de reacción se calentó durante otra hora. La mezcla de reacción se vertió en 60 ml de agua y se extrajo con Et_2O 3x20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 20 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 10-35 % de EtOAc/hexano para proporcionar 3-fluoro-5-((1-hidroxi-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo (171 mg, 28 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 401.

Etapa C: Preparación de 3-fluoro-5-((1-oxo-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo: Una solución de 3-fluoro-5-((1-hidroxi-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo (171 mg, 0,43 mmol) en diclorometano (8,5 ml) a 0 °C se trató con peryodinano de Dess-Martin (217 mg, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 40 mg más de peryodinano de Dess-Martin para completar la reacción. Después de agitar durante 2 horas más, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado y 10 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La bifase resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de agua y se extrajo con CH_2Cl_2 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 10-40 % de EtOAc/hexano para proporcionar 3-fluoro-5-((1-oxo-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo (123 mg, 72 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 399.

Etapa D: Preparación de (*E, Z*)-3-fluoro-5-((1-((3-metoxipropil)imino)-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo: Una solución de 3-fluoro-5-((1-oxo-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo (52,5 mg, 0,13 mmol) y 3-metoxipropan-1-amina (61 µl, 0,59 mmol) en una mezcla de tolueno (2,6 ml) y ciclohexano (2,6 ml) se trató con ácido 2,2-dimetilpropanoico (8 mg, 0,08 mmol). El recipiente de reacción se equipó con un destilador Hickman y un condensador de reflujo y se calentó a 104 °C durante 2,5 h. El análisis por LCMS se realizó tomando una alícuota de la mezcla de reacción y añadiéndola a una solución de MeOH que contenía $NaBH_4$. La LCMS indicó la formación de la amina mediante reducción de imina. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 472. Una vez completa, se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. El residuo del producto se usó sin más purificación.

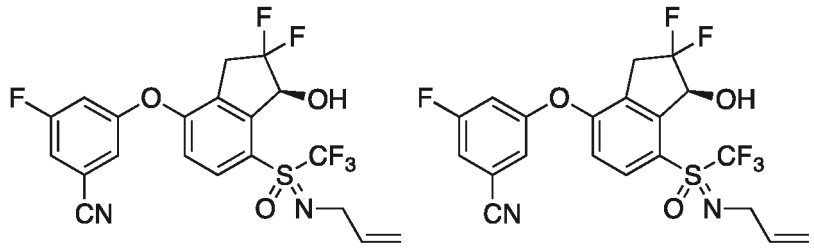
Etapa E: Preparación de 3-((2,2-difluoro-1-oxo-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se siguió un procedimiento similar al descrito en la etapa E del **ejemplo 274**. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 10-35 % de EtOAc/hexano para dar 3-((2,2-difluoro-1-oxo-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (32 mg, 56 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 435.

Etapa F: Preparación de 3-(((1S')-2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Una solución de 3-((2,2-difluoro-1-oxo-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (32 mg, 0,074 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se enfrió a 0 °C y se roció con nitrógeno durante 5 minutos. Durante este tiempo se añadieron secuencialmente ácido fórmico (8,3 µl, 0,22 mmol) y trietilamina (20,4 µl, 0,15 mmol). Una vez se completó el rociado, se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (1,4 mg, 3 mol %) en una corriente continua de nitrógeno. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se mantuvo a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 5-40 % de EtOAc/hexano como eluyente para proporcionar dos isómeros.

Datos para el isómero 1 **(Compuesto 305):** 12 mg (38 % de rendimiento); Tiempo de retención de la HPLC quiral = 2,25 min; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 437; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (d, 1H), 7,32 (ddd, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,12 (dt, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,35 (dd, 1H), 4,73-4,71 (m, 1H), 3,97 (s a, 1H), 3,63-3,46 (m, 2H).

Datos para el isómero 2 **(Compuesto 306):** 17 mg (52 %); Tiempo de retención de la HPLC quiral = 2,08 min; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 437; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,07 (d, 1H), 7,30 (ddd, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,11 (dt, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,59 (ddd, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,61-3,39 (m, 2H).

Ejemplos 307 y 308



Compuesto 307 **Compuesto 308**

Isómero 1 de 3-(((1*S*)-7-(*N*-alil-S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,2-difluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 307)** e isómero 2 de 3-(((1*S*)-7-(*N*-alil-S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,2-difluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo **(Compuesto 308)**

Etapa A: Preparación de 3-((7-(*N*-alil-S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,2-difluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Una solución de 3-fluoro-5-((1-oxo-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-

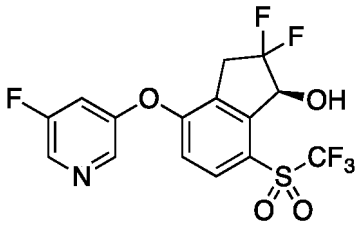
inden-4-il)oxi)benzonitrilo (25,7 mg, 0,064 mmol) y Selectfluor® (50,3 mg, 0,14 mmol) en DMF (3,0 ml) a 25 °C se trató con carbonato de cesio (46,3 mg, 0,14 mmol) y se agitó a 25 °C. Después de 1 hora, se añadieron yoduro de alilo (7,1 µl, 0,077 mmol) y carbonato de cesio (23,1 mg, 0,071 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y después se vertió en 30 ml de agua y se extrajo con Et_2O 3 x 10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 5 %->35 % de EtOAc/hexano para proporcionar 3-((7-(*N*-alil-S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,2-difluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (4,5 mg, 16 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 475.

Etapa B: Preparación de 3-(((1*S*)-7-(*N*-alil-S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,2-difluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Una solución de 3-((7-(N-alil-S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,2-difluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (4,5 mg, 0,01 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se enfrió a 0 °C y se roció con nitrógeno durante 5 minutos. Durante este tiempo se añadieron secuencialmente ácido fórmico (1,1 µl, 0,029 mmol) y trietilamina (2,6 µl, 0,019 mmol). Una vez se completó el rociado, se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (0,2 mg, 3 mol %) en una corriente continua de nitrógeno. El recipiente de reacción se almacenó a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 3 x 10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 5-25 % de EtOAc/hexano para proporcionar dos isómeros.

Datos para el isómero 1 **(Compuesto 307):** Tiempo de retención (HPLC quiral) = 3,50 min; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 477; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,99 (d, 1H), 7,30 (ddd, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,10 (dt, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,04-5,93 (m, 1H), 5,35-5,28 (m, 2H), 5,21 (dc, 1H), 4,87 (s a, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,61-3,44 (m, 2H).

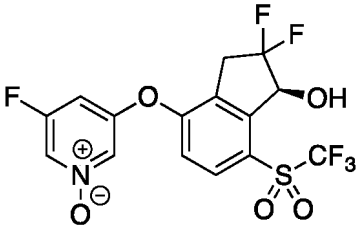
Datos para el isómero 2 **(Compuesto 308)**: Tiempo de retención (HPLC quiral) = 3,05 min; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 477; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (d, 1H), 7,29 (ddd, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,09 (dt, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,98 (ddt, 1H), 5,58 (dd, 1H), 5,34 (dc, 1H), 5,19 (dc, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,59-3,33 (m, 3H).

Ejemplo 309



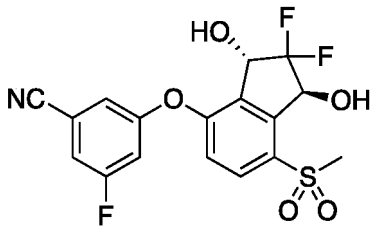
(*S*)-2,2-difluoro-4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 309):** Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo 212.** Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 5-35 % de EtOAc/hexano para proporcionar el **compuesto 309** en forma de un aceite de color beis (430 mg, 99 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 414; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,49 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,26 (dt, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,44 (dd, 1H), 3,67-3,48 (m, 2H), 3,42 (d, 1H).

Ejemplo 310



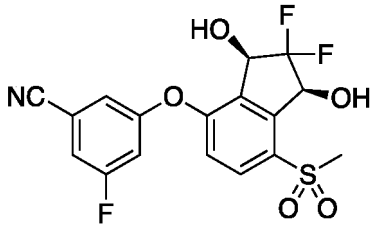
1-óxido de (*S*)-3-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxonio)-5-fluoropiridina **(Compuesto 310):** Una solución de (*S*)-2,2-difluoro-4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-7-((trifluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol (324 mg, 0,78 mmol) y peróxido de hidrógeno urea (155 mg, 1,65 mmol) en acetonitrilo (7,9 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con anhídrido trifluoroacético (217 µl, 1,57 mmol). Después de 15 minutos, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó en agitación durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de 3 ml de $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado. La mezcla bifásica resultante se agitó durante 15 minutos y después se vertió en 20 ml de agua y se extrajo con alcohol isopropílico al 30 % en $CHCl_3$ 4x15 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 70-100 % de EtOAc/hexano para proporcionar el **compuesto 310** en forma de un sólido de color blanco (310 mg, 92 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 430; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,11-8,08 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,90 (dt, 1H), 5,43 (dd, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,62-3,41 (m, 2H).

Ejemplo 311



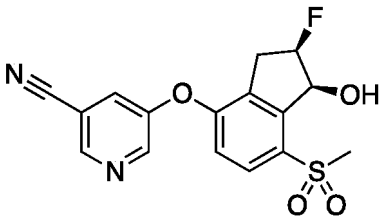
3-[(1*S*,3*S*)-2,2-difluoro-1,3-dihidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 311):** Preparado como se describe en el **ejemplo 292** síntesis alternativa 2 etapa C. LCMS ESI (+) m/z 400 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (d, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,81-5,74 (m, 1H), 5,43-5,36 (m, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,71 (m, 1H).

Ejemplo 312



3-[(1S,3R)-2,2-difluoro-1,3-dihidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo **(Compuesto 312):** Preparado como se describe en el **ejemplo 292** síntesis alternativa 2 etapa C. LCMS ESI (+) m/z 400 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (d, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,63-5,57 (m, 1H), 5,22-5,15 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,73 (d, 1H).

Ejemplo 313



5-(((1*S*,2*R*)-2-fluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo **(Compuesto 313)**

Etapa A: Preparación de 4-fluoro-7-(metiltio)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Se suspendió N,N-dimetilcarbamotioato de S-(7-fluoro-3-oxo-indan-4-ilo) (10 g, 37 mmol) en etanol al 95 % (140 ml) y se trató con hidróxido sódico acuoso 4 M (79 ml, 320 mmol), después se calentó la mezcla a reflujo durante 30 minutos. La reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con yodometano (3,2 ml, 51,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla se concentró al vacío y después el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Tras la separación, la capa acuosa se lavó con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. El acetato de etilo se lavó tres veces con agua, $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secó Na_2SO_4 y se concentró al vacío hasta un sólido oscuro (7,1 g). El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar un sólido oscuro (5,9 g). LCMS ESI (+) m/z 197 (M+H).

Etapa B: Preparación de 4-fluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Se disolvió 4-fluoro-7-metilsulfanil-indan-1-ona (5,9 g, 30 mmol) en MeOH (200 ml) y la reacción se trató gota a gota con una solución de Oxone® (40,8 g, 66,3 mmol) que se había disuelto en agua (200 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró, los sólidos se lavaron con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. El filtrado acuoso se extrajo tres veces con acetato de etilo, después los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío hasta un sólido de color castaño (9,43 g). LCMS ESI (+) m/z 229 (M+H).

Etapa C: Preparación de 4-fluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolano]: Se disolvieron 4-fluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ona (6,58 g, 28,8 mmol) y trimetil(2-trimetilsililoxietoxi)silano (9,9 ml, 40,4 mmol) en diclorometano (105 ml), se enfriaron a -78 °C, después se trató la reacción gota a gota con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,67 ml, 9,23 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura

ambiente sin el baño y se agitó durante 4,5 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de trietilamina (16,1 ml, 115 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo oscuro se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaCl semisaturado. El extracto acuoso se lavó con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un residuo oscuro. El semisólido pegajoso se suspendió en hexano/acetato de etilo 3:1 (250 ml) y se agitó durante una hora. Los sólidos oscuros se recogieron por filtración, se lavaron con hexano /acetato de etilo 3:1 y se secaron al aire hasta un sólido verdusco (4,66 g). El filtrado se concentró y se trituró con acetona (aprox. 25 ml) y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con una porción aproximadamente igual de hexanos, después se filtró. El sólido se lavó con hexano/acetato de etilo 9:1 y se secó al aire para dar un producto adicional en forma de un sólido de color verde más claro (1,1 g). LCMS ESI (+) m/z 273 (M+H).

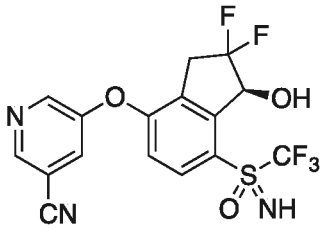
Etapa D: Preparación de 5-((7-(metilsulfonil)-2,3-dihidroespiro[inden-1,2'-[1,3]dioxolan]-4-il)oxi)nicotinonitrilo: Se combinó 4'-fluoro-7'-metilsulfonil-espiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan] (2,0 g, 7,4 mmol) con 3-ciano-5-hidroxipiridina (1,06 g, 8,8 mmol) en NMP (14 ml) y la solución se trató con fosfato potásico tribásico (4,68 g, 22 mmol) en una única porción. La reacción se calentó a 120 °C durante 14 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (50-70 ml) y los sólidos no disueltos se eliminaron por filtración a través de una frita y se lavaron con más acetato de etilo. El filtrado se diluyó con un volumen igual de agua. Esto provocó que se formaran algunos sólidos oscuros en la mezcla. La adición de isopropanol al 25 %/cloruro de metileno volvió a disolver los sólidos y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó cinco veces con agua, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4, después se concentró hasta un sólido oscuro (1,15 g). El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP 50 g) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto deseado se concentró hasta un sólido de color rosa claro (0,50 g). LCMS ESI (+) m/z 373 (M+H)

Etapa E: Preparación de 5-((7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo: Se suspendió 5-(7'-metilsulfonilespiro[1,3-dioxolan-2,1'-indan]-4'-il)oxipiridin-3-carbonitrilo (0,5 g, 1,3 mmol) en acetona (6 ml) y se trató con HCl acuoso al 10 % (2,3 ml, 6,7 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8 con $NaHCO_3$ saturado, después se concentró al vacío para eliminar la acetona. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron al aire (0,44 g). LCMS ESI (+) m/z 329,1 (M+H).

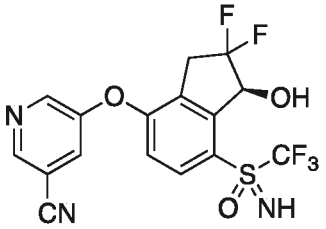
Etapa F: Preparación de 5-((2-fluoro-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo: Se disolvió 5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxipiridin-3-carbonitrilo (0,44 g, 1,3 mmol) en MeOH (4 ml) y se trató con Selectfluor® (760 mg, 2,2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 40 horas. Se añadió acetonitrilo (2 ml) y el calentamiento continuó durante 7 horas más. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente después se diluyó con agua, acetato de etilo y cloruro de metileno. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, después se trató el agua residual con acetona (2 ml) y HCl al 10 % (2 ml) y se calentó a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla se ajustó a pH 8 con $NaHCO_3$ sólido, después se concentró al vacío. El extracto acuoso resultante se lavó dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío hasta un aceite de color amarillo claro (447 mg). El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP 25 g) y se eluyó con un gradiente de MeOH/cloruro de metileno. El material deseado se concentró hasta una película de color amarillo (274 mg). LCMS ESI (-) m/z 345,0 (M-H).

Etapa G: Preparación de 5-(((1*S*,2*R*)-2-fluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo **(Compuesto 313):** Se suspendió 5-(2-fluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxipiridin-3-carbonitrilo (274 mg, 0,79 mmol) en cloruro de metileno (3 ml), se enfrió a 0 °C, después se trató con trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmol), ácido fórmico (0,09 ml, 2,4 mmol) y RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (5 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se dejó en reposo a 0 °C durante 15 horas. La mezcla se concentró y se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP 10 g) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar el **compuesto 313** en forma de un sólido de color blanco (120 mg). LCMS ESI (+) m/z 349 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,75-8,72 (m, 1H), 8,66-8,64 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,73-5,65 (m, 1H), 5,51-5,47 (m, 0,5H), 5,38-5,34 (m, 0,5H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,36-3,38 (m, 2H), 3,31 (s, 3H).

Ejemplos 314 y 315



Compuesto 314



Compuesto 315

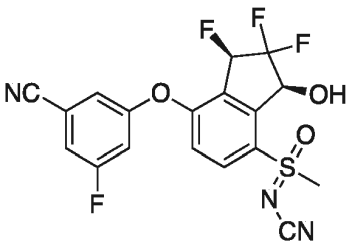
5-(((1*S*)-2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo **(Compuesto 314)** y 5-(((1*S*)-2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-

il)oxi)nicotinonitrilo **(Compuesto 315):** Preparados de una manera similar a la descrita en el **ejemplo 163,** etapa F, sustituyendo 5-((2,2-difluoro-1-oxo-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo por 3-(2,2-difluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo. Se preparó 5-((2,2-difluoro-1-oxo-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo de forma similar de acuerdo con los **ejemplos 305** y **306.**

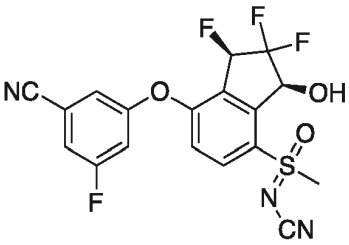
Datos para 5-(((1*S*)-2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4il)oxi)nicotinonitrilo **(Compuesto 314)**: Tiempo de retención de la HPLC (método largo) = 4,46 min; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 420; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,83 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,35 (dd, 1H), 4,73-4,70 (m s, 1H), 3,99 (s a, 1H), 3,67-3,49 (m, 2H).

Datos para 5-(((1*S*)-2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(S-(trifluorometil)sulfonimidoil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo **(Compuesto 315)**: Tiempo de retención de la HPLC (método largo) = 4,17 min; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 420; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,82 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,63-5,57 (m, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,82 (s a, 1H), 3,65-3,43 (m, 2H).

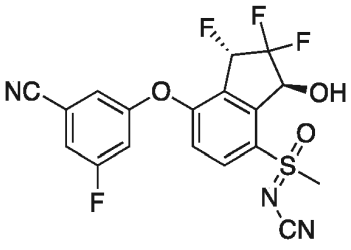
Ejemplos 316, 317 y 318



Compuesto 316



Compuesto 317



Compuesto 318

Isómero 1 de [[(1*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida **(Compuesto 316),** isómero 2 de [[(1*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida **(Compuesto 317)** e isómero 1 de [[(1*S*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida **(Compuesto 318)**

Etapa A: Preparación de 2,2,3,4-tetrafluoro-7-metilsulfanil-indan-1-ona: Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,089 ml, 0,67 mmol) a una solución enfriada en hielo de 2,2,4-trifluoro-3-hidroxi-7-metilsulfanil-indan-1-ona (139 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió más trifluoruro de dietilaminoazufre tras 1 hora para permitir que la reacción se completase. La mezcla se trató cuidadosamente con $NaHCO_3$ acuoso y se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar 2,2,3,4-tetrafluoro-7-metilsulfanil-indan-1-ona (120 mg, 0,48 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja. *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 250.
Etapa B: Preparación de [metil-[(1*R*)-1,2,2,7-tetrafluoro-3-oxo-indan-4-il]-λ^4-sulfanilideno]cianamida: Se añadió (diacetoxiyodo)benceno (170 mg, 0,53 mmol) a una solución enfriada en hielo de 2,2,3,4-tetrafluoro-7-metilsulfanil-indan-1-ona (120 mg, 0,48 mmol) y cianamida (24 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se trató con bis[rodio(ácido α,α,α',α'-tetrametil-1,3-bencenodipropiónico)] (3,6 mg, 0,0048 mmol) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y tiosulfato sódico acuoso diluido. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar [metil-[1,2,2,7-tetrafluoro-3-oxo-indan-4-il]-λ^4-sulfanilideno]cianamida (100 mg, 0,35 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo. *m/z* (ES-API-pos) [M+H+18] =309.
Etapa C: Preparación de [metil-oxo-[1,2,2,7-tetrafluoro-3-oxo-indan-4-il]-λ^6-sulfanilideno]cianamida: Se añadió cloruro de rutenio (III) (1,4 mg, 0,007 mmol) a una mezcla enfriada en hielo de [metil-[1,2,2,7-tetrafluoro-3-oxo-indan-4-il]-λ^4-sulfanilideno]cianamida (100 mg, 0,34 mmol) y peryodato sódico (221 mg, 1,0 mmol) en una mezcla de tetracloruro de carbono (4 ml), acetonitrilo (4 ml), y agua (8 ml). La mezcla se agitó vigorosamente en un baño de hielo. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa diluida de tiosulfato sódico. El diclorometano se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar [metil-oxo-[1,2,2,7-tetrafluoro-3-oxo-indan-4-il]-λ^6-sulfanilideno]cianamida (70 mg, 0,23 mmol, 66 % de rendimiento). *m/z* (ES-API-pos) [M+H+18] =325.
Etapa D: Preparación de [[7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-oxo-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida: Se añadió bicarbonato de cesio (88,6 mg, 0,46 mmol) a una solución de 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo (40,7 mg, 0,3 mmol) y [metil-oxo-[1,2,2,7-tetrafluoro-3-oxo-indan-4-il]-λ^6-sulfanilideno]cianamida (70 mg, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 25 minutos, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaCl acuoso diluido. El EtOAc se lavó con 2 porciones de salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó.
El residuo se cromatografió en una columna ultra SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 20 % al 80 % de

EtOAc:hexano para proporcionar [[7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-oxo-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida (35,5 mg, 0,084 mmol, 37 % de rendimiento) en forma de una mezcla diastereomérica. *m/z* (ES-API-pos) [M+H+18] = 442.

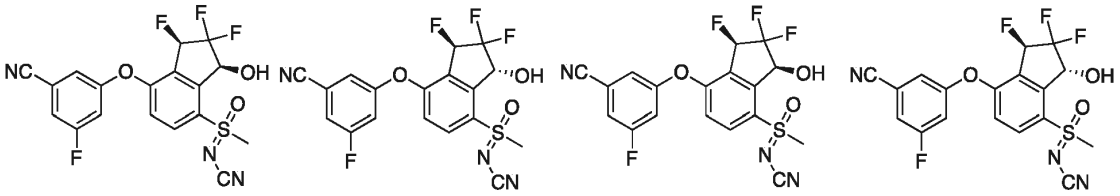
Etapa E: Preparación del isómero 1 de [[(1*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida **(Compuesto 316),** isómero 2 de [[(1*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida **(Compuesto 317)** e isómero 1 de [[(1*S*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilidenolcianamida **(Compuesto 318):** Se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (1,6 mg, 0,0025 mmol) a una solución rociada con nitrógeno, enfriada en hielo de [[7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-oxo-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida (35,5 mg, 0,084 mmol), ácido fórmico (0,013 ml, 0,34 mmol) y trietilamina (0,029 ml, 0,21 mmol) en diclorometano (5 ml). El matraz se cerró herméticamente y se mantuvo a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre columnas ultra SNAP de Biotage con gradientes de EtOAc:hexano para proporcionar 3 isómeros.

Datos para el isómero 1 [[(1*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida **(Compuesto 316;** 1,9 mg; 0,0045 mmol; 5 % de rendimiento): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,21 (dd, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,54-7,53 (m, 1H), 7,46 (dt, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,00 (dd, 1H), 5,60-5,56 (m, 1H), 3,64 (s, 3H); *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 426.

Datos para el isómero 2 [[(1*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida **(Compuesto 317;** 3,4 mg; 0,008 mmol; 10 % de rendimiento): RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,23-8,20 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,90 (dd, 1H), 5,71-5,66 (m, 1H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,64 (s, 3H); *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 426.

Datos para el isómero 1 de [[(1*S*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida **(Compuesto 318;** 3,4 mg; 0,008 mmol; 10 % de rendimiento): RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,13 (dd, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,08-5,84 (m, 2H), 4,08 (d, 1H), 3,54 (s, 3H); *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 426.

Ejemplos 319, 320, 321 y 322



Isómero 1 de [[(1*R*,3*S*)-7-[(5-Ciano-3-piridil)oxi]-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida **(Compuesto 319);** isómero 1 de [[(1*R*,3*R*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilidenolcianamida **(Compuesto 320);** isómero 2 de [[(1*R*,3*S*)-7-[(5-ciano-3-piridil)oxil-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida **(Compuesto 321)** e isómero 2 de [[(1*R*,3*R*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida **(Compuesto 322)**

Etapa A: Preparación de (3*S*)-2,2,4-trifluoro-3-hidroxi-7-metilsulfanil-indan-1-ona: Una solución de (3*S*)-2,2,4,7-tetrafluoro-3-hidroxi-indan-1-ona (966 mg, 4,39 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a 0 °C se roció con nitrógeno durante 5 minutos y se trató con tiometóxido de sodio (354 mg, 5,05 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con 2 porciones más de EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo se cromatografió en una columna SNAP de 100 g de Biotage con un gradiente del 10 % al 60 % de EtOAc:hexano para proporcionar (3*S*)-2,2,4-trifluoro-3-hidroxi-7-metilsulfanil-indan-1-ona (870 mg, 3,51 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. *m/z* (ES- API-pos) [M+H] = 249.

Etapa B: Preparación de (3*R*)-2,2,3,4-tetrafluoro-7-metilsulfanil-indan-1-ona: Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,08 ml, 0,6 mmol) a una solución enfriada en hielo de (3*S*)-2,2,4-trifluoro-3-hidroxi-7-metilsulfanil-indan-1-ona (100 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió una pequeña cantidad adicional de trifluoruro de dietilaminoazufre y la agitación continuó. Después de 1 hora, la mezcla se trató cuidadosamente con $NaHCO_3$ acuoso, se agitó durante 10 minutos y se concentró. La suspensión acuosa se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso diluido. La capa acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc. El EtOAc combinado se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar (3*R*)-2,2,3,4-tetrafluoro-7-metilsulfanil-indan-1-ona (99 mg, 0,4 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido semicristalino de color amarillo. *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 250.

Etapa C: Preparación de diastereómeros de [metil-[(1*R*)-1,2,2,7-tetrafluoro-3-oxo-indan-4-il]-λ^4-sulfanilideno]cianamida: Se añadió bis[rodio(ácido α,α,α',α'-tetrametil-1,3-bencenodipropiónico)] (3,05 mg, 0,004 mmol) a una solución enfriada en hielo de (3*R*)-2,2,3,4-tetrafluoro-7-metilsulfanil-indan-1-ona (100 mg, 0,4 mmol), cianamida (33,6 mg, 0,8 mmol) y (diacetoxiyodo)benceno (155 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se cromatografió en una columna ultra SNAP de 25 g de Biotage con un gradiente del 50 % al 100 % de EtOAc:hexano para proporcionar dos isómeros de [metil-[(1*R*)-1,2,2,7-tetrafluoro-3-oxo-indan-4-il]-λ^4-sulfanilideno]cianamida (isómero A: 59,5 mg, 0,21 mmol, 51 % de rendimiento, *m/z* (ES-API-pos) [M+H+18] = 309; isómero B: 39,2 mg, 0,135 mmol, 34 % de rendimiento, *m/z* (ES-API-pos) [M+H+18] = 309).

Etapa D: Preparación de [metil-oxo-[(1*R*)-1,2,2,7-tetrafluoro-3-oxo-indan-4-il]-λ^6-sulfanilideno]cianamida: (Reacciones paralelas con los isómeros separados de la etapa C) Se añadió cloruro de rutenio (III) (0,85 mg, 0,004 mmol) a una mezcla enfriada en hielo del isómero A de [metil-[(1*R*)-1,2,2,7-tetrafluoro-3-oxo-indan-4-il]-λ^4-sulfanilideno]cianamida (59,5 mg, 0,21 mmol) y peryodato sódico (131 mg, 0,62 mmol) en tetracloruro de carbono (3 ml), acetonitrilo (3 ml) y agua (6 ml). La mezcla se agitó vigorosamente en hielo. El baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución diluida de tiosulfato de sodio. La capa acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el isómero A de [metil-oxo-[(1*R*)-1,2,2,7-tetrafluoro-3-oxo-indan-4-il]-λ^6-sulfanilideno]cianamida (55,2 mg, 0,18 mmol, 88 % de rendimiento). *m/z* (ES-API-pos) [M+H+18] = 325. El isómero B de [metil-oxo-[(1*R*)-1,2,2,7-tetrafluoro-3-oxo-indan-4-il]-λ^6-sulfanilideno]cianamida se preparó de una forma similar. *m/z* (ES-API-pos) [M+H+18] = 325.

Etapa E: Preparación de [[(1*R*)-7-[(5-ciano-3-piridil)oxi]-1,2,2-trifluoro-3-oxo-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida: (Reacciones paralelas con cada isómero de la etapa D) Se añadió el isómero A de [metil-oxo-[(1*R*)-1,2,2,7-tetrafluoro-3-oxo-indan-4-il]-λ^6-sulfanilideno]cianamida (47,7 mg, 0,16 mmol) a una solución de bicarbonato de cesio (45 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 10 minutos, después se añadió a una solución de 3-ciano-5-hidroxipiridina (24,3 mg, 0,2 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y NaCl acuoso diluido. La capa acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc. El EtOAc combinado se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna ultra SNAP de 10 g de Biotage con un gradiente del 50 % al 100 % de EtOAc:hexano para proporcionar el isómero A de [[(1*R*)-7-[(5-ciano-3-piridil)oxi]-1,2,2-trifluoro-3-oxo-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida (52 mg, 0,13 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. *m/z* (ES-API-pos) [M+H+18] = 425. El isómero B de [[(1*R*)-7-[(5-ciano-3-piridil)oxi]-1,2,2-trifluoro-3-oxo-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida se preparó de una forma similar. *m/z* (ES-API- pos) [M+H+18] = 425.

Etapa F: Preparación de [[(1*R*,3*S*)-7-[(5-ciano-3-piridil)oxi]-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida **(Compuesto 319);** [[(1*R*,3*R*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida **(Compuesto 320);** [[(1*R*,3*S*)-7-[(5-ciano-3-piridil)oxi]-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida **(Compuesto 321)** y [[(1*R*,3*R*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida **(Compuesto 322)** (Reacciones paralelas con cada isómero de la etapa E) Se añadió RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (2,44 mg, 0,0038 mmol) a una solución rociada con nitrógeno, enfriada en hielo del isómero A de [[(1*R*)-7-[(5-ciano-3-piridil)oxi]-1,2,2-trifluoro-3-oxo-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida (52 mg, 0,13 mmol), ácido fórmico (0,019 ml, 0,51 mmol) y trietilamina (0,045 ml, 0,32 mmol) en diclorometano (10 ml). El matraz se cerró herméticamente y se almacenó a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se cromatografió en una columna SNAP ultra de 25 g de Biotage con un gradiente del 50 % al 100 % de EtOAc:hexano para proporcionar 2 productos isoméricos.

Datos para el isómero 1 de [[(1*R*,3*S*)-7-[(5-ciano-3-piridil)oxil-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida (**Compuesto 319**): (25,5 mg, 0,062 mmol, 49 % de rendimiento); RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8,95 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,43-6,40 (m, 1H), 6,15 (dd, 1H), 5,72-5,66 (m, 1H), 3,69 (s, 3H); *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 409. Datos para el isómero 1 de [[(1*R*,3*R*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida (**Compuesto 320**): (8,1 mg, 0,02 mmol, 16 % de rendimiento); RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8,96-8,95 (m, 1H), 8,94-8,92 (m, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 8,24-8,20 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 6,51-6,31 (m, 2H), 5,90-5,83 (m, 1H), 3,81 (s, 3H); *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 409.

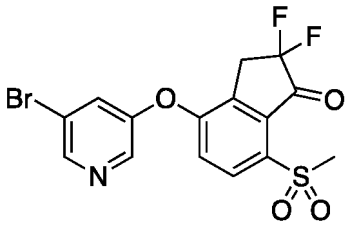
Los **compuestos 321** y **322** se sintetizaron de una forma similar.

Datos para el isómero 2 de [[(1*R*,3*S*)-7-[(5-ciano-3-piridil)oxil-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida (**Compuesto 321**): (12,1 mg, 0,03 mmol, 40 % de rendimiento); RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8,97-8,96 (m, 1H), 8,96-8,94 (m, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,50 (s a, 1H), 6,16 (dd, 1H), 5,68-5,30 (m, 1H), 3,80 (s, 3H); *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 409.

Datos para el isómero 2 de [[(1*R*,3*R*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-il]-metil-oxo-λ^6-sulfanilideno]cianamida (**Compuesto 322**): (4,9 mg, 0,012 mmol, 16 % de rendimiento);); RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8,95-8,94 (m, 1H), 8,94-8,92 (m, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,50-6,28 (m, 2H),

5,90-5,85 (m, 1H), 3,70 (s, 3H); *m/z* (ES-API-pos) [M+H] = 409.

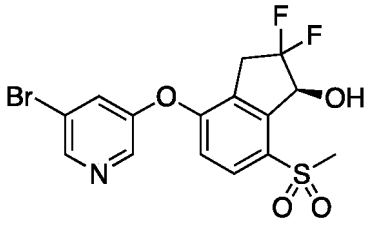
Ejemplo 323



4-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**Compuesto 323**)

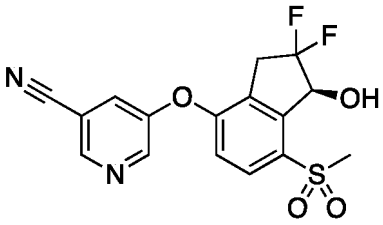
Etapa A: Preparación de 4-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Preparado de una manera similar a la descrita en el **ejemplo 313**, etapa D y E, sustituyendo 5-bromopiridin-3-ol por 3-ciano-5-hidroxipiridina. LCMS ESI (-) m/z 380, 382 (M-H).
Etapa B: Preparación de 4-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Preparado de una manera similar a la descrita en el **ejemplo 163**, etapa D y E, sustituyendo 4-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona por 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo. LCMS ESI (+) m/z 418, 420 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8,65-8,63 (m, 1H), 8,60-8,59 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).

Ejemplo 324



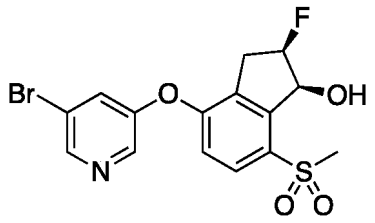
(*S*)-4-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 324):** Preparados de una manera similar a la descrita en el **ejemplo 163,** etapa F, sustituyendo 4-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-2,2-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona por 3-(2,2-difluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo. LCMS ESI (+) m/z 420, 422 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,61-8,59 (m, 1H), 8,41-8,39 (m, 1H), 7,91-7,87 (d, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 6,95-6,9' (d, 1H), 5,63-5,57 (m, 1H), 3,61-3,40 (m, 3H), 3,23 (s, 3H).

Ejemplo 325



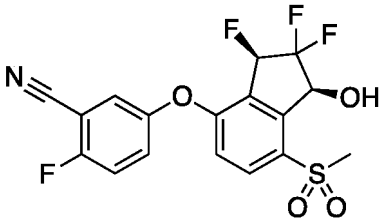
(*S*)-5-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo **(Compuesto 325):** Se combinó (1*S*)-4-[(5-bromo-3-piridil)oxi]-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ol (0,028 g, 0,066 mmol) con polvo de cinc (7,3 mg, 0,11 mmol) y cianuro de cinc (11 mg, 0,093 mmol) en DMF seca (0,25 ml), después se roció la suspensión con argón durante varios minutos. La solución se trató con aducto de diclorometano y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (2,7 mg, 0,003 mmol) y la mezcla se roció de nuevo durante varios minutos, después se calentó a 100 °C durante 3 horas en el reactor de microondas, después se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de celite y los sólidos filtrados se lavaron con DMF, después con acetato de etilo. El filtrado se concentró en una corriente de gas nitrógeno hasta un residuo de color naranja. El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP 10 g) y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar el **compuesto 325** en forma de un sólido de color blanco (17 mg). LCMS ESI (+) m/z 367 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,76-8,75 (m, 1H), 8,67-8,66 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 3,57-3,35 (m, 3H), 3,22 (s, 3H).

Ejemplo 326



(1*S*,2*R*)-4-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-2-fluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 326):** Preparado de una manera similar a la descrita en el ejemplo 231, sustituyendo 4-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona por 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo para proporcionar el **compuesto 326.** LCMS ESI (+) m/z 402, 404 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,57-8,56 (m, 1H), 8,39-8,38 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,72-5,65 (m, 1H), 5,51-5,47 (m, 0,5H), 5,38-5,34 (m, 0,5H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,38-3,09 (m, 3H), 3,29 (s, 3H)

Ejemplo 327



2-fluoro-5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-trifluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **(Compuesto 327)**

Etapa A: Preparación de 4,7-difluoro-1*H*-inden-1,3(2H)-diona: Una solución de anhídrido 3,6 difluoroftálico (4,25 g, 23,1 mmol), 3-oxobutanoato de *terc*-butilo (4,29 ml, 25,9 mmol) y anhídrido acético (21,0 ml, 221,6 mmol) a 25 °C se trató con trietilamina (11,7 ml, 84,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con ácido clorhídrico al 10 % (65 ml, 211 mmol) mediante adición gota a gota. Una vez se completó la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a ambiente durante 10 minutos. Después, la mezcla se calentó a 75 °C durante 10 minutos. Durante este tiempo se observó evolución del gas. La suspensión se rompió lentamente para formar una mezcla de color rojo claro. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con CH_2Cl_2 3 x 50 ml. Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto se utilizó sin más purificación.

Etapa B: Preparación de 2,2,4,7-tetrafluoro-1*H*-inden-1,3(2H)-diona: Una solución de la 4,7-difluoro-1*H*-inden-1,3(2H)-diona sin purificar (4,2 g, 23,1 mmol) en acetonitrilo (100 ml) enfriada en un baño de agua a 25 °C se trató con carbonato sódico (5,38 g, 50,7 mmol). Se añadió Selectfluor® (17,97 g, 50,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminaron los volátiles a presión reducida y el residuo se vertió en 100 ml de HCl al 0,1 % y se extrajo con EtOAc 3 x 50 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 40 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice hexano/acetato de etilo 1:1 para dar 2,2,4,7-tetrafluoro-1*H*-inden-1,3(2H)-diona (3,5 g, 70 %) en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,70 (t, 2H).

Etapa C: Preparación de (*S*)-2,2,4,7-tetrafluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: A una solución de 2,2,4,7-tetrafluoro-1*H*-inden-1,3(2H)-diona (3,48 g, 16,0 mmol) en diclorometano (150 ml) a 0 °C se le añadió ácido fórmico (600 µl, 16,0 mmol) y trietilamina (1,55 ml, 11,2 mmol). La mezcla resultante se roció con nitrógeno durante 5 minutos y después se añadió RuCl(p-cimeno)[(*S*,*S*)-Ts-DPEN] (203,6 mg, 0,32 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se puso en un refrigerador a 4 °C para reposar durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en 40 ml de HCl 1 N. La capa de CH_2Cl_2 se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc al 25 %/hexano para dar (*S*)-2,2,4,7-tetrafluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2,9 g, 83 %) en forma de un aceite. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,51 (ddd, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 5,44 (dd, 1H), 2,79 (dd, 1H).

Etapa D: Preparación de (*S*)-2,2,4-trifluoro-3-hidroxi-7-(metiltio)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Una solución de (*S*)-2,2,4,7-tetrafluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (966 mg, 4,39 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a 0 °C se roció con nitrógeno durante 5 minutos y se trató con tiometóxido de sodio (353,7 mg, 5,05 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre 40 ml de EtOAc y 40 ml de agua. La capa acuosa volvió a extraer con EtOAc 2 x 40 ml. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre sílice usando 10-60 % de EtOAc/hexano para proporcionar (*S*)-2,2,4-trifluoro-3-hidroxi-7-(metiltio)2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (870 mg, 80 %) en forma de un

sólido de color amarillo. LCMS ESI (+) m/z 249 (M+H).

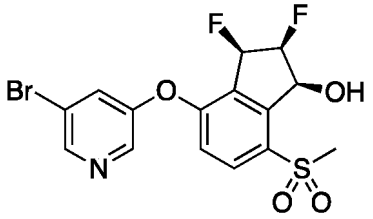
Etapa E: Preparación de (*S*)-2,2,4-trifluoro-3-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Se disolvió (*S*)-2,2,4-trifluoro-3-hidroxi-7-(metiltio)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (400 mg, 1,6 mmol) en MeOH (10 ml) y la reacción se trató gota a gota con una solución de Oxone® (2,18 g, 3,55 mmol) disuelto en agua (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró, los sólidos se lavaron con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. El filtrado acuoso se extrajo 3 x 30 ml de EtOAc y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío hasta un sólido de color amarillo que se usó sin más purificación (467 mg). LCMS ESI (+) m/z 281,1 (M+H).

Etapa F: Preparación de (*R*)-2,2,3,4-tetrafluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Se disolvió (*S*)-2,2,4-trifluoro-3-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (450 mg, 1,6 mmol) en diclorometano (16 ml), se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con trifluoruro de dietilaminoazufre (0,32 ml, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, después se puso toda la mezcla de reacción homogénea en el refrigerador durante una noche. La reacción se trató con más trifluoruro de dietilaminoazufre (0,32 ml, 2,4 mmol) y la agitación continuó durante 6 horas a 0 °C. La reacción fría se trató con $NaHCO_3$ saturado (10 ml) y se agitó vigorosamente durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con más cloruro de metileno y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo de nuevo con cloruro de metileno y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío hasta un sólido de color amarillo. El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP Ultra) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo / hexanos. El material deseado se concentró hasta un sólido de color amarillo claro (258 mg). LCMS ESI (+) m/z 283 (M+H).

Etapa G: Preparación de (*R*)-2-fluoro-5-((2,2,3-trifluoro-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo: Se disolvieron (3*R*)-2,2,3,4-tetrafluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ona (0,066 g, 0,24 mmol) y 2-fluoro-5-hidroxibencenocarbonitrilo (35 mg, 0,26 mmol) en DMF (1 ml) y se trataron con bicarbonato de cesio (59 mg, 0,31 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno para eliminar la mayoría del DMF, después se volvió a disolver en diclorometano. El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se concentró hasta un aceite incoloro (97 mg). LCMS ESI (+) m/z 400,1 (M+H).

Etapa H: Preparación de 2-fluoro-5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-trifluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo **Compuesto 327):** Se suspendió 2-fluoro-5-[(3*R*)-2,2,3-trifluoro-7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il]oxi-benzonitrilo (0,097 g, 0,24 mmol) en cloruro de metileno (1,6 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con trietilamina (0,068 ml, 0,49 mmol), ácido fórmico (0,027 ml, 0,73 mmol) y RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (1,5 mg, 0,002 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C en el refrigerador durante 14 horas. La mezcla se concentró en una corriente de gas nitrógeno, después se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/hexano para proporcionar el **compuesto 327** en forma de un sólido blanquecino (26 mg). LCMS ESI (+) m/z 402 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,10-8,06 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 5,95-5,91 (m, 0,5H), 5,81-5,78 (m, 0,5H), 5,70-5,64 (m, 1H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,24 (s, 3H).

Ejemplo 328



(1*S*,2*S*,3*R*)-4-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-2,3-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 328)**

Etapa A: Preparación de (1*S*,2*R*)-4-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-2-fluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol: Preparado de una manera similar a la descrita en el ejemplo 313, etapas D-G sustituyendo 5-bromopiridin-3-ol por 3-ciano-5-hidroxipiridina en la etapa D. LCMS ESI (+) m/z 402, 404 (M+H).

Etapa B: Preparación de acetato de (1*S*,2*R*)-4-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-2-fluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo: Se disolvió (1*S*,2*R*)-4-[(5-bromo-3-piridil)oxi]-2-fluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ol (0,88 g, 2,2 mmol) en diclorometano (21 ml), se trató con 4-dimetilaminopiridina (80 mg, 0,66 mmol) y trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol), después se enfrió a 0 °C. La mezcla se trató gota a gota con anhídrido acético (0,41 ml, 4,4 mmol), después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con más cloruro de metileno y se lavó con agua, $KHSO_4$ 1 N, agua, $NaHCO_3$ semisaturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío hasta un sólido de color blanco (0,97 g). LCMS ESI (+) m/z 444, 446 (M+H).

Etapa C: Preparación de acetato de (1*S*,2*S*)-3-bromo-4-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-2-fluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo: Se disolvió [(1*S*,2*R*)-4-[(5-bromo-3-piridil)oxi]-2-fluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (0,97 g, 2,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (13 ml) y se trató con N-bromosuccinimida recién recristalizada (427 mg, 2,4 mmol) y azobisisobutironitrilo (36 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se puso en atmósfera de argón y se calentó a 80 °C durante 30 minutos. Se añadieron dos porciones más de azobisisobutironitrilo recién preparado (36 mg, 0,22 mmol) a intervalos de 30 minutos. Después de 100 minutos, la reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se disolvió con cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4

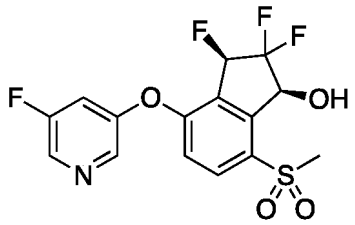
y se concentró al vacío hasta un residuo de color naranja. Esta mezcla de isómeros en bruto (1,1 g), se usó sin más purificación. LCMS ESI (+) m/z 522, 524, 526 (M+H).

Etapa D: Preparación de acetato de (1*S*,2*R*,3*S*)-4-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-2-fluoro-3-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo: Se disolvió acetato de [(1*S*,2*S*)-3-bromo-4-[(5-bromo-3-piridil)oxi]-2-fluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (1,1 g, 2,1 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) y agua (0,07 ml) y la solución se trató con hidrato de perclorato de plata (710 mg, 3,2 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con hexano, después con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta un residuo insoluble. El sólido oleoso se disolvió en acetato de etilo/cloruro de metileno y se concentró hasta Na_2SO_4 en polvo. La carga seca se colocó en la parte superior de una columna equilibrada previamente con acetato de etilo al 20 %/hexano y se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP Ultra 100 g) eluyendo con un gradiente de MeOH/cloruro de metileno. Las fracciones mezcladas de la primera columna se concentraron hasta un aceite de color amarillo y se volvieron a cromatografiar sobre SiO_2 (Biotage SNAP Ultra 25 g) y se eluyeron con un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar un aceite incoloro (33 mg). LCMS ESI (+) m/z 460, 462 (M+H).

Etapa E: Preparación de acetato de (1*S*,2*S*,3*R*)-4-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-2,3-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo: Se disolvió [(1*S*,2*R*,3*S*)-4-[(5-bromo-3-piridil)oxi]-2-fluoro-3-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (0,053 g, 0,12 mmol) en diclorometano (1,2 ml), se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con trifluoruro de dietilaminoazufre (0,023 ml, 0,17 mmol), después se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos, después la reacción se volvió a enfriar 0 °C, se trató con $NaHCO_3$ saturado (5 ml) y se agitó vigorosamente durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con más cantidad de diclorometano y se separó. La capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP Ultra 10 g) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/hexano para dar una película incolora (47 mg). LCMS ESI (+) m/z 462, 464 (M+H).

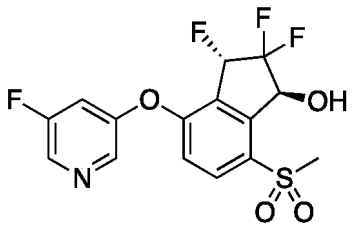
Etapa F: Preparación de (1*S*,2*S*,3*R*)-4-((5-bromopiridin-3-il)oxi)-2,3-difluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 328):** Se disolvió acetato de [(1*S*,2*S*,3*R*)-4-[(5-bromo-3-piridil)oxi]-2,3-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ilo] (0,046 g, 0,10 mmol) en THF/MeOH (1:1, 1,25 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con una solución que contenía hidróxido de litio hidrato (7,9 mg, 0,20 mmol) en agua (0,65 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 90 minutos. La reacción se interrumpió a 0 °C con ácido cítrico al 10 % hasta pH 4, después se añadió $NaHCO_3$ hasta pH 8. El extracto acuoso se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP 10 g) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/hexano. Las fracciones se ensayaron por LCMS y las que contenían producto puro se combinaron y se concentraron al vacío para dar el **compuesto 328** en forma de una película de color blanco (28 mg). LCMS ESI (+) m/z 420, 422 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,63-8,61 (m, 1H), 8,45-8,43 (m, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,13-6,11 (m, 0,5H), 5,99-5,97 (m, 0,5H), 5,86-5,82 (m, 1H), 5,24-5,04 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,03-3,00 (m, 1H).

Ejemplo 329



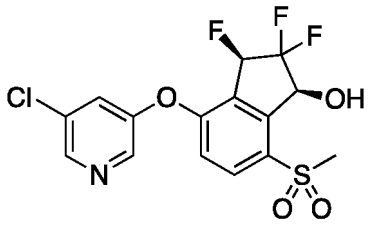
(1*S*,3*R*)-2,2,3-trifluoro-4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 329):** Preparado de una manera similar a la descrita en el **ejemplo 327** sustituyendo 5-fluoropiridin-3-ol por 2-fluoro-5-hidroxibencenocarbonitrilo en la etapa C. LCMS ESI (+) m/z 378 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,49-8,47 (m, 1H), 8,39-8,37 (m, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,96-5,93 (m, 0,5H), 5,83-5,79 (m, 0,5H), 5,71-5,65 (m, 1H), 3,65-3,63 (m, 1H), 3,24 (s, 3H).

Ejemplo 330



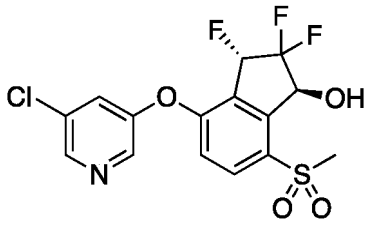
(1*S*,3*S*)-2,2,3-trifluoro-4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 330):** Preparado de una manera similar a la descrita en el **ejemplo 327** sustituyendo 5-fluoropiridin-3-ol por 2-fluoro-5-hidroxibencenocarbonitrilo en la etapa C. LCMS ESI (+) m/z 378 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,49-8,46 (m, 1H), 8,39-8,36 (m, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,12-6,08 (m, 0,5H), 5,99-5,95 (m, 0,5H), 5,88-5,81 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,26 (s, 3H).

Ejemplo 331



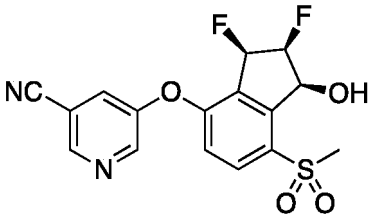
(1*S*,3*R*)-4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-2,2,3-trifluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 331):** Preparado de una manera similar a la descrita en el **ejemplo 327** sustituyendo 5-cloropiridin-3-ol por 2-fluoro-5-hidroxibencenocarbonitrilo en la etapa C. LCMS ESI (+) m/z 394, 396 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,56-8,55 (m, 1H), 8,44-8,43 (m, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,96-5,92 (m, 0,5H), 5,83-5,79 (m, 0,5H), 5,71-5,65 (m, 1H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,25 (s, 3H).

Ejemplo 332



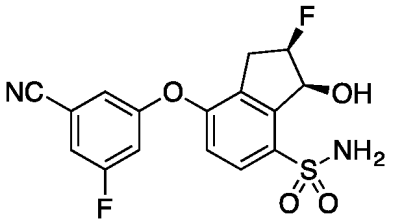
(1*S*,3*S*)-4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-2,2,3-trifluoro-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol **(Compuesto 332):** Preparado de una manera similar a la descrita en el **ejemplo 327** sustituyendo 5-cloropiridin-3-ol por 2-fluoro-5-hidroxibencenocarbonitrilo en la etapa C. LCMS ESI (+) m/z 394, 396 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,56-8,54 (m, 1H), 8,43-8,41 (m, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,12-6,08 (m, 0,5H), 5,98-5,94 (m, 0,5H), 5,88-5,81 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,26 (s, 3H).

Ejemplo 333



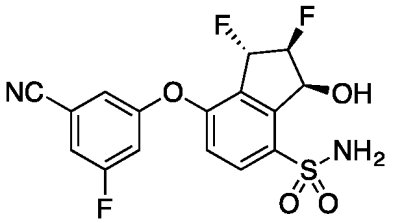
5-(((1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-difluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo **(Compuesto 333)**: Se combinó (1*S*,2*S*,3*R*)-4-[(5-bromo-3-piridil)oxi]-2,3-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ol (0,015 g, 0,035 mmol) con polvo de cinc (4,0 mg, 0,06 mmol) y cianuro de cinc (5,9 mg, 0,05 mmol) en DMF seca (0,25 ml), después se roció la suspensión con argón durante varios minutos. La solución se trató con aducto de diclorometano y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (1,4 mg, 0,0018 mmol) y la mezcla se roció otra vez durante varios minutos, después se calentó a 150 °C durante 2 horas en el reactor de microondas. El disolvente se eliminó en una corriente de gas nitrógeno. El residuo se cromatografió sobre SiO_2 (Biotage SNAP 10) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/hexano. El material deseado se concentró para proporcionar el **compuesto 333** en forma de un sólido de color blanco (8,5 mg). LCMS ESI (+) m/z 367 (M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8,88-8,86 (m, 1H), 8,82-8,80 (m, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 6,21-6,18 (m, 0,5H), 6,07-6,04 (m, 0,5H), 5,83-5,79 (m, 1H), 5,36-5,29 (m, 0,5H), 5,25-5,16 (m, 0,5H), 5,07-5,04 (m, 1H), 3,33 (s, 3H).

Ejemplo 334



(2*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-indan-4-sulfonamida **(Compuesto 334):** Preparado de forma similar a la descrita en el **ejemplo 231** sustituyendo 3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo con 7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-oxo-indan-4-sulfonamida en la etapa A. LCMS ESI (-) m/z 365 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,87 (d, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,26-7,13 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 5,63-5,51 (m, 1H), 5,40-5,18 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 2H).

Ejemplo 335



(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2-difluoro-3-hidroxi-indan-4-sulfonamida **(Compuesto 335)**

Etapa A: Acetato de [(1*S*,2*R*)-7-(acetilsulfamoil)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-indan-1-ilo]: A una solución en agitación de (2*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-indan-4-sulfonamida (0,115 g, 0,32 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió 4-(dimetilamino)piridina (0,012 g, 0,097 mmol) y trietilamina (0,090 ml, 0,64 mmol). Se añadió anhídrido acético (0,061 ml, 0,64 mmol) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-50 % de EtOAc/hexano) para dar acetato de [(1*S*,2*R*)-7-(acetilsulfamoil)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoroindan-1-ilo] (0,111 g, 77 %). LCMS ESI (-) m/z 449 (M-H).

Etapa B: Acetato de [(1*S*,2*S*)-7-(acetilsulfamoil)-3-bromo-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-indan-1-ilo]: A una solución en agitación de acetato de [(1*S*,2*R*)-7-(acetilsulfamoil)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-indan-1-ilo] (111 mg, 0,25 mmol) en DCE (2,7 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (66 mg, 0,37 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (0,8 mg, 0,005 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30-75 % de EtOAc/hexano) para dar acetato de [(1*S*,2*S*)-7-(acetilsulfamoil)-3-bromo-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-indan-1-ilo] (144 mg). LCMS ESI (-) m/z 527/529 (M-H).

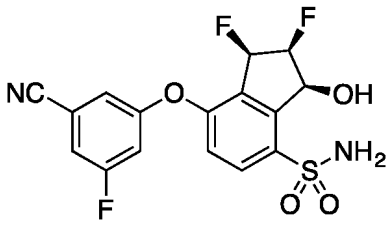
Etapa C: Acetato de [(1*S*,2*R*,3*R*)-7-(acetilsulfamoil)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-indan-1-ilo] y acetato de [(1*S*,2*R*,3*S*)-7-(acetilsulfamoil)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-indan-1-ilo]: A una solución en agitación de acetato de [(1*S*,2*S*)-7-(acetilsulfamoil)-3-bromo-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-indan-1-ilo] (0,144 g, 0,272 mmol) en 1,2-dimetoxietano (0,90 ml) y agua (0,090 ml) se le añadió hidrato de perclorato de plata (0,092 g, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 30 minutos. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30-60 % de EtOAc/hexano) para dar acetato de [(1*S*,2*R*,3*S*)-7-(acetilsulfamoil)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-indan-1-ilo], que se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 (Biotage Isolera One unit, C18 Flash) con 20-60 % de CH_3CN/agua proporcionando acetato de [(1*S*,2*R*,3*S*)-7-(acetilsulfamoil)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-indan-1-ilo] (0,032 g, 25 %). LCMS ESI (-) m/z 465 (M-H). Más elución de la columna sobre gel de sílice con 60-80 % de EtOAc/hexano dio acetato de [(1*S*,2*R*,3*R*)-7-(acetilsulfamoil)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-indan-1-ilo] (0,023 g, 18 %). LCMS ESI (-) m/z 465 (M-H).

Etapa D: Acetato de [(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(acetilsulfamoil)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,3-difluoro-indan-1-ilo]: A una solución en agitación de acetato de [(1*S*,2*R*,3*R*)-7-(acetilsulfamoil)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-indan-1-ilo] (23 mg, 0,050 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (0,013 ml, 0,099 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. La reacción se interrumpió mediante solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-50 % de EtOAc/hexanos) para dar acetato de [(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(acetilsulfamoil)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,3-difluoro-indan-1-ilo] (20 mg, 87 %). LCMS ESI (-) m/z 467 (M-H).

Etapa E: N-[(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2-difluoro-3-hidroxi-indan-4-il]sulfonilacetamida: A una solución en agitación de acetato de (1*S*,2*S*,3*S*)-7-(acetilsulfamoil)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,3-difluoro-indan-1-ilo] (20 mg, 0,043 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 ml) se le añadió solución 0,5 *N* de LiOH (0,26 ml, 0,13 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS ESI (+) m/z 425 (M+H).

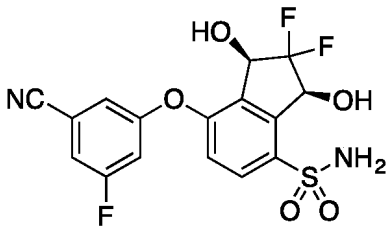
Etapa F: (1*S*,2*S*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2-difluoro-3-hidroxi-indan-4-sulfonamida **(Compuesto 335):** A una solución en agitación de *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2-difluoro-3-hidroxi-indan-4-il]sulfonilacetamida (18 mg, 0,042 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 ml) se le añadió HCl 3 *N* (0,084 ml, 9,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. Después del enfriamiento, la reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-50 % de EtOAc/hexano) para dar el **compuesto 335** (8 mg, 49 %). LCMS ESI (-) m/z 383 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,04 (d, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,30-6,11 (m, 1H), 5,80 (t, 1H), 5,37-5,17 (m, 1H).

Ejemplo 336



(1*R*,2*S*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2-difluoro-3-hidroxi-indan-4-sulfonamida **(Compuesto 336):** Preparada de forma similar a la descrita en el **ejemplo 323** usando acetato de [(1*S*,2*R*,3*S*)-7-(acetilsulfamoil)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)- 2-fluoro-3-hidroxi-indan-1-ilo] en lugar de acetato de [(1*S*,2*R*,3*R*)-7-(acetilsulfamoil)-4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-indan-1-ilo] en la Etapa D. LCMS ESI (-) m/z 383 (M-H).

Ejemplo 337



(1*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-1,3-dihidroxi-indan-4-sulfonamida **(Compuesto 337)**

Etapa A: 7'-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)espiro[1,3-dioxolan-2,3'-indan]-4'-sulfonamida: A una solución en agitación de 7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-3-oxo-indan-4-sulfonamida (2,80 g, 8,1 mmol) en DCM (54 ml) se le añadió trimetil(2-trimetilsililoxietoxi)silano (2,78 ml, 11,3 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a-78 °C. Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,58 ml, 3,2 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, se añadió más trimetil(2-trimetilsililoxietoxi)silano (1,40 ml, 5,60 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. Se añadió trietilamina (3,38 ml, 24,3 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 10 minutos, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-50 % de EtOAc/hexano) para dar 7'-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)espiro[1,3-dioxolan-2,3'-indan]-4'-sulfonamida (1,41 g, 45 %). LCMS ESI (-) m/z 389 (M- H).

Etapa B: 1'-bromo-7'-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)espiro[1,3-dioxolan-2,3'-indan]-4'-sulfonamida: A una solución en agitación de 7'-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)espiro[1,3-dioxolan-2,3'-indan]-4'-sulfonamida (1,41 g, 3,61 mmol) en DCE (24 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (0,707 g, 3,97 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (0,006 g, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 minutos. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-50 % de EtOAc/hexano) para dar 1'-bromo-7'-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)espiro[1,3-dioxolan-2,3'-indan]-4'-sulfonamida (1,19 g, 70 %). LCMS ESI (+) m/z 467, 469 (M-H).

Etapa C: 7'-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1'-hidroxi-espiro[1,3-dioxolan-2,3'-indan]-4'-sulfonamida: A una solución en agitación de 1'-bromo-7'-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)espiro[1,3-dioxolan-2,3'-indan]-4'-sulfonamida (1,19 g, 2,54 mmol) en 1,2-dimetoxietano (21 ml) y agua (7 ml) se le añadió carbonato de diplata (1,05 g, 3,8 mmol). La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS ESI (-) m/z 405 (M-H).

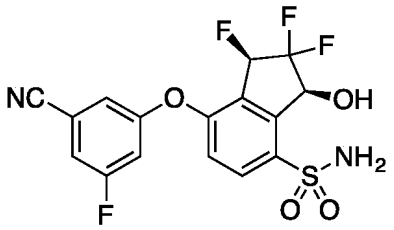
Etapa D: 7'-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1'-oxo-espiro[1,3-dioxolan-2,3'-indan]-4'-sulfonamida: A una solución en agitación de 7'-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1'-hidroxi-espiro[1,3-dioxolan-2,3'-indan]-4'-sulfonamida (1,03 g, 2,53 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,61 g, 3,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-60 % de EtOAc/hexano) para dar 7'-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1'-oxo-espiro[1,3-dioxolan-2,3'-indan]-4'-sulfonamida (0,460 g, 45 %). LCMS ESI (-) m/z 403 (M-H).

Etapa E: 7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,3-dioxo-indan-4-sulfonamida: A una solución en agitación de 7'-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-1'-oxo-espiro[1,3-dioxolan-2,3'-indan]-4'-sulfonamida (250 mg, 0,620 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió HCl 4 *N* (1,55 ml, 6,18 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS ESI (-) m/z 359 (M-H).

Etapa F: 7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-1,3-dioxo-indan-4-sulfonamida: A una solución en agitación de 7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,3-dioxo-indan-4-sulfonamida (223 mg, 0,620 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se le añadió carbonato sódico (144 mg, 1,36 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió Selectfluor® (482 mg, 1,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-50 % de EtOAc/hexanos) para dar 7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-1,3-dioxo-indan-4-sulfonamida (161 mg, 66 %). LCMS ESI (-) m/z 395 (M-H).

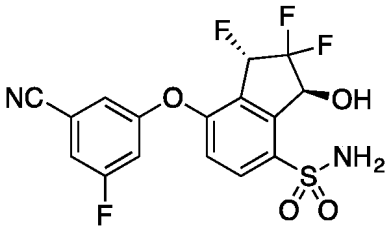
Etapa G: (1*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-1,3-dihidroxi-indan-4-sulfonamida **(Compuesto 337):** Se añadió ácido fórmico (0,092 ml, 2,4 mmol) lentamente a una solución de trietilamina (0,227 ml, 1,63 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C. Después se añadió 7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-1,3-dioxo-indan-4-sulfonamida (161 mg, 0,410 mmol) seguido de la adición de RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (7,8 mg, 0,012 mmol) en atmósfera de nitrógeno. El matraz se puso en un refrigerador a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-60 % de EtOAc/hexano) para dar (1*S*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-1,3-dihidroxi-indan-4-sulfonamida (43 mg, 26 %). LCMS ESI (-) m/z 399 (M-H). Más elución proporcionó el **compuesto 337** (26 mg, 16 %). LCMS ESI (-) m/z 399 (M-H). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,00 (d, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,46 (d, 1H), 5,06 (d, 1H).

Ejemplo 338



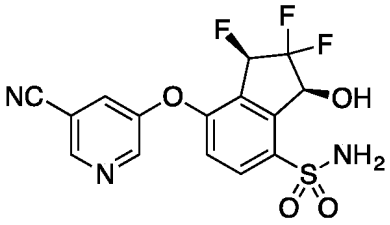
(1*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-sulfonamida **(Compuesto 338):** A una solución en agitación de (1*S*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-1,3-dihidroxi-indan-4-sulfonamida (43 mg, 0,11 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (0,028 ml, 0,21 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (1 ml). se añadió HCl 5 *N* en isopropanol (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-50 % de EtOAc/hexano) para dar el **compuesto 338** (16 mg, 37 %). LCMS ESI (-) m/z 401 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,03-8,00 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,82-5,65 (m, 1H), 5,54-5,48 (m, 1H).

Ejemplo 339



(1*S*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-sulfonamida **(Compuesto 339):** El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el **ejemplo 338** a partir de (1*R*,3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-1,3-dihidroxi-indan-4-sulfonamida. LCMS ESI (-) m/z 401 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,09-8,05 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,39-7,38 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,19-6,02 (m, 1H), 5,72-5,65 (m, 1H).

Ejemplo 340



(1*R*,3*S*)-7-[(5-ciano-3-piridil)oxi]-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-sulfonamida **(Compuesto 340)**

Etapa A: (3*S*)-7-bencilsulfanil-2,2,4-trifluoro-3-hidroxi-indan-1-ona: A una mezcla en agitación de (3*S*)-2,2,4,7-tetrafluoro-3-hidroxi-indan-1-ona (250 mg, 1,14 mmol) y carbonato de cesio (555 mg, 1,7 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió gota a gota bencilmercaptano (0,15 ml, 1,3 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-40 % de EtOAc/hexano) para dar (3*S*)-7-bencilsulfanil-2,2,4-trifluoro-3-hidroxi-indan-1-ona (350 mg, 95 %). LCMS ESI (+) m/z 342 ($M+NH_4^+$).

Etapa B: (3*R*)-7-bencilsulfanil-2,2,3,4-tetrafluoro-indan-1-ona: A una solución en agitación de (3*S*)-7-bencilsulfanil-2,2,4-trifluoro-3-hidroxi-indan-1-ona (350 mg, 1,08 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (0,228 ml, 1,73 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5-20 % de EtOAc/hexano) para dar (3*R*)-7-bencilsulfanil-2,2,3,4-tetrafluoro-indan-1-ona (210 mg, 60 %). LCMS ESI (-) m/z 325 (M-H).

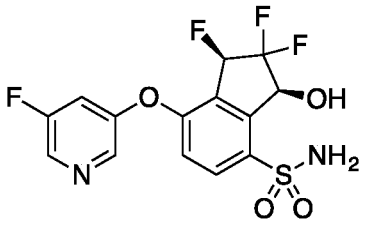
Etapa C: (1*R*)-1,2,2,7-tetrafluoro-3-oxo-indan-4-sulfonamida: A una suspensión en agitación de (3*R*)-7-bencilsulfanil-2,2,3,4-tetrafluoro-indan-1-ona (290 mg, 0,89 mmol) en ácido acético (9 ml) y agua (1 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (356 mg, 2,67 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. El producto en bruto se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió gota a gota a una solución en agitación de amoniaco al 0,5 *N* en dioxano (8,9 ml, 4,4 mmol) 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-50 % de EtOAc/hexanos) para dar (1*R*)-1,2,2,7-tetrafluoro-3-oxo-indan-4-sulfonamida (142 mg, 56 %). LCMS ESI (+) m/z 284 (M+H).

Etapa D: (1*R*)-7-[(5-ciano-3-piridil)oxil-1,2,2-trifluoro-3-oxo-indan-4-sulfonamida: Una mezcla de (1*R*)-1,2,2,7-tetrafluoro-3-oxo-indan-4-sulfonamida (66 mg, 0,23 mmol), 3-ciano-5-hidroxipiridina (42 mg, 0,35 mmol) y bicarbonato de cesio (59 mg, 0,3 mmol) en NMP (2,3 ml) se calentó a 60 °C durante 1 hora. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (30-80 % de EtOAc/hexano) para dar (1*R*)-7-[(5-ciano-3-piridil)oxi]-1,2,2-trifluoro-3-oxo-indan-4-sulfonamida (19 mg, 21 %). LCMS ESI (-) m/z 382 (M-H).

Etapa E: (1*R*,3*S*)-7-[(5-ciano-3-piridil)oxi]-1,2,2-trifluoro-3-hidroxi-indan-4-sulfonamida **(Compuesto 340):** A una solución en agitación de (1*R*)-7-[(5-ciano-3-piridil)oxi]-1,2,2-trifluoro-3-oxo-indan-4-sulfonamida (19 mg, 0,05 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió ácido fórmico (0,0056 ml, 0,15 mmol) y trietilamina (0,014 ml, 0,10 mmol) seguido de RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (0,6 mg, 0,001 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después se colocó el matraz en un refrigerador a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se

purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-60 % de EtOAc/hexano) para dar el **compuesto 340** (7 mg, 37 %). LCMS ESI (-) m/z 384 (M-H); RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,81 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,04-5,86 (m, 1H), 5,57-5,51 (m, 1H).

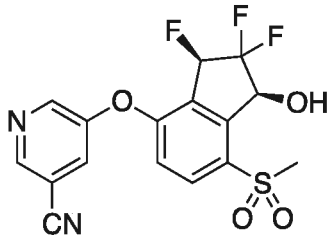
Ejemplo 341



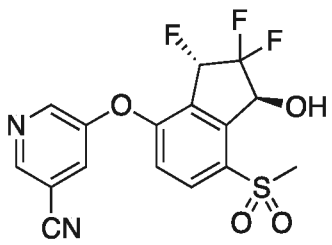
(1*R*,3*S*)-1,2,2-trifluoro-7-[(5-fluoro-3-piridil)oxi]-3-hidroxi-indan-4-sulfonamida **(Compuesto 341)**

Etapa A: (1*R*)-1,2,2-trifluoro-7-[(5-fluoro-3-piridil)oxi]-3-oxo-indan-4-sulfonamida: Una mezcla de (1*R*)-1,2,2,7-tetrafluoro-3-oxo-indan-4-sulfonamida (70 mg, 0,25 mmol), 3-fluoro-5-hidroxipiridina (42 mg, 0,37 mmol) y bicarbonato de cesio (62 mg, 0,32 mmol) en NMP (1,2 ml) se calentó a 60 °C durante 8 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (30-70 % de EtOAc/hexano) para dar (1*R*)-1,2,2-trifluoro-7-[(5-fluoro-3-piridil)oxi]-3-oxo-indan-4-sulfonamida (28 mg, 30 %). LCMS ESI (-) m/z 375 (M-H).
Etapa B: (1*R*,3*S*)-1,2,2-trifluoro-7-[(5-fluoro-3-piridil)oxi]-3-hidroxi-indan-4-sulfonamida **(Compuesto 341):** A una solución en agitación de (1*R*)-1,2,2-trifluoro-7-[(5-fluoro-3-piridil)oxi]-3-oxo-indan-4-sulfonamida (28 mg, 0,070 mmol) en DCM (0,7 ml) se le añadió ácido fórmico (0,0084 ml, 0,22 mmol) y trietilamina (0,021 ml, 0,15 mmol) seguido de RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (1 mg, 0,002 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después se colocó el matraz en un refrigerador a 4 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-60 % de EtOAc/hexano) para dar el **compuesto 341** (12 mg, 43 %). LCMS ESI (-) m/z 377 (M- H); RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,43 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,03-5,85 (m, 1H), 5,56-5,50 (m, 1H).

Ejemplos 342 y 343



Compuesto 342



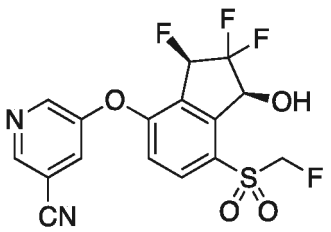
Compuesto 343

5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-trifluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo (Compuesto 342) y 5-(((1*S*,3*S*)-2,2,3-trifluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo **(Compuesto 343):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 327,** etapas C-H, sustituyendo RuCl(p-cimeno)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] por RuCl(p-cimeno)[(*S*,*S*)-Ts-DPEN] en la etapa C y 3-ciano-5-hidroxipiridina por 2-fluoro-5-hidroxibencenocarbonitrilo en la etapa G.

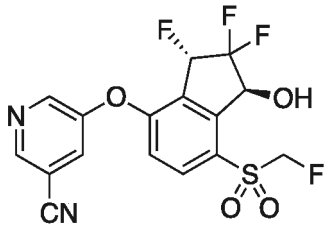
Datos para 5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-trifluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo **(Compuesto 342):** LCMS ESI (+) (M+H) m/z 385; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,82 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,73-5,66 (m, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,26 (s, 3H).

Datos para 5-(((1*S*,3*S*)-2,2,3-trifluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo **(Compuesto 343):** LCMS ESI (+) (M+H) m/z 385; RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 8,89 (dd, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,36 (ddd, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,87-5,80 (m, 1H), 3,31 (s, 3H).

Ejemplos 344 y 345



Compuesto 344



Compuesto 345

5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-trifluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo **(Compuesto 344)** y 5-(((1*S*,3*S*)-2,2,3-trifluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo **(Compuesto 345)**

Etapa A: Preparación de (*R*)-2,2,3,4-tetrafluoro-7-(metiltio)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Una solución de (*S*)-2,2,4-trifluoro-3-hidroxi-7-(metiltio)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (402 mg, 1,62 mmol) en diclorometano (16,2 ml) a 0 °C se trató con trifluoruro de dietilaminoazufre (390 µl, 2,92 mmol). El baño de hielo se retiró de la mezcla de reacción resultante y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. El residuo se suspendió en 30 ml de EtOAc, se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de 20 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 30 minutos y después se extrajo con EtOAc 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto se utilizó sin más purificación. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 251.

Etapa B: Preparación de (*R*)-2,2,3,4-tetrafluoro-7-((fluorometil)tio)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Se trató una solución de (*R*)-2,2,3,4-tetrafluoro-7-(metiltio)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (393 mg, 1,57 mmol) en acetonitrilo (15,7 ml) a 0 °C con Selectfluor® (584,3 mg, 1,65 mmol) y se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de agua y se extrajo con EtOAc 3 x 20 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 10-30 % de EtOAc/hexano para proporcionar (*R*)-2,2,3,4-tetrafluoro-7-((fluorometil)tio)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (153 mg, 36 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS ESI (+) (M-F) m/z 249.

Etapa C: Preparación de (*R*)-2,2,3,4-tetrafluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona: Una solución de (*R*)-2,2,3,4-tetrafluoro-7-((fluorometil)tio)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (91,8 mg, 0,34 mmol) en una mezcla de metanol (3,4 ml) y agua (3,4 ml) se trató con Oxone® (252,5 mg, 0,41 mmol). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante una noche. Se añadió más Oxone® (252,5 mg, 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 6 horas más. Se eliminaron los volátiles mediante concentración a presión reducida. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con EtOAc 3 x 25 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 10-40 % de EtOAc/hexano para proporcionar (*R*)-2,2,3,4-tetrafluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona en forma de un sólido de color blanco (73 mg, 71 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 301.

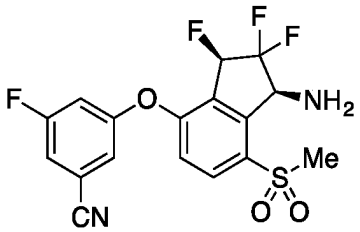
Etapa D: Preparación de (*R*)-5-((22,3-trifluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo: Una solución de (*R*)-2,2,3,4-tetrafluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (36,9 mg, 0,12 mmol) y 3-ciano-5-hidroxipiridina (14,8 mg, 0,12 mmol) en DMF (1,2 ml) se trató con bicarbonato de cesio (28,6 mg, 0,15 mmol) y se agitó a 35 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de agua y se extrajo con Et_2O 3 x 10 ml. Los extractos orgánicos combinados se aclararon con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 20-60 % de EtOAc/hexano para proporcionar (*R*)-5-((2,2,3-trifluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo (43,4 mg, 88 %) en forma de un sólido. LCMS ESI (+) m/z 419 (M+H+H_2O).

Etapa E: Preparación de 5-(((1*S*,3*R*)-2,2,3-trifluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo **(Compuesto 344)** y 5-(((1*S*,3*S*)-22,3-trifluoro-7-((fluorometil)sulfonil)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)nicotinonitrilo **(Compuesto 345):** Preparados de forma similar de acuerdo con el ejemplo 327, etapa H. Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 20-45 % de EtOAc/hexano para proporcionar el **compuesto 344** (27,3 mg, 59 %) y el **compuesto 345** (4,2 mg, 9 %).

Datos para el **compuesto 344:** LCMS ESI (+) (M+H) m/z 403; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,84 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,83 (dd, 1H), 5,68-5,62 (m, 1H), 5,43 (dd, 1H), 5,31 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H).

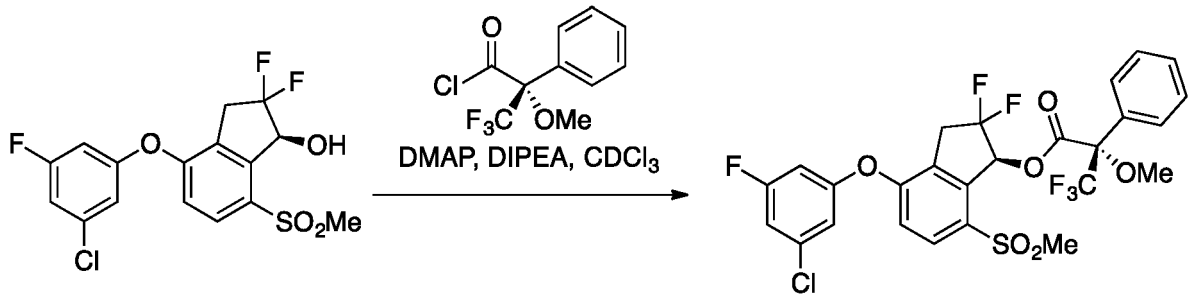
Datos para el **compuesto 345:** LCMS ESI (+) (M+H) m/z 403; RMN ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 8,93 (dd, 1H), 8,90 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,39 (ddd, 1H), 5,73 (dd, 1H), 5,80 (ddd, 1H), 5,61 (dd, 1H).

Ejemplo 346



(1*S*,3*R*)-2,2,3-trifluoro-4-(3-fluoro-5-(iminometil)fenoxi)-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina **(Compuesto 346):** Preparado de forma similar de acuerdo con el **ejemplo 265.** Se realizó purificación por cromatografía sobre sílice usando 10-65 % de EtOAc/hexano para proporcionar el compuesto 346 en forma de un sólido de color blanco (10,2 mg, 86 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 401; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,14 (dd, 1H), 7,30 (ddd, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,14 (dt, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,77 (dd, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,82 (d a, 2H).

Ejemplo 347: Análisis del éster de Mosher



El análisis del éster de Mosher se llevó a cabo normalmente mediante la preparación de los ésteres diastereoméricos en un tubo de RMN. Un ejemplo típico: Se añadió 4-(dimetilamino)piridina (0,56 mg, 0,0046 mmol) a (1*S*)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ol (1,8 mg, 0,0046 mmol) y cloruro de (2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propanoílo (1,74 mg, 0,0069 mmol) en $CDCl_3$ (0,5 ml) en un tubo de RMN seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (1,18 mg, 0,0092 mmol). La mezcla de reacción se agitó suavemente durante 2 minutos, después se analizó mediante RMN ^{19}F y/o RMN ^{1}H para determinar el ee del alcohol correspondiente. Los picos de diagnóstico están entre 5,70-5,50 ppm para RMN ^{1}H y de -68 a -75 ppm para RMN ^{19}F. Los compuestos que son superiores al 95 % de *ee* normalmente tenían un conjunto de picos observados que correspondían con el éster de Mosher así como un pico que correspondía con el exceso de cloruro de (2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propanoílo.

Un procedimiento alternativo: A un recipiente de reacción equipado con una barra de agitación se le añadió (1*S*)-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-ol (3,6 mg, 0,0092 mmol), DMAP (1,12 mg, 0,0092 mmol), $CDCl_3$ (1,0 ml), cloruro de (2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propanoílo (3,48 mg, 0,0138 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,36 mg, 0,0184 mmol) en ese orden, después la mezcla se agitó hasta 24 horas. Se puede tomar una alícuota para el análisis por RMN ^{19}F y/o RMN ^{1}H para determinar el *ee* del alcohol correspondiente o la mezcla de reacción se puede diluir en agua, extraer con diclorometano (2 x 3 ml), lavar con $NaHCO_3$ saturado (2 ml), secar sobre $MgSO_4$, filtrar y concentrar al vacío. La mezcla en bruto se analiza después por RMN ^{19}F y/o RMN ^{1}H para determinar el *ee* del alcohol correspondiente.

Ejemplo 348: Ensayo de proximidad de centelleo (SPA) de HIF-2α

El volumen total del ensayo fue de aproximadamente 100 µl en la siguiente configuración: 2 µl de compuesto en DMSO al 100%, 88 µl de tampón con proteína y sonda y 10 µl de perlas para SPA. El compuesto se diluyó en una placa maestra que consistía en una respuesta a la dosis de 10 puntos con una dilución del compuesto de 3 veces desde 100 µM hasta 5 nM. Los ensayos se realizaron en una placa de 96 pocillos en la que una columna, denominada control de señal alta, contenía DMSO sin compuesto y otra columna, denominada control de señal baja, no contenía proteína. Antes de emplacar el compuesto, se preparó una solución tampón, que consistía en TRIS 25 mM a pH 7,5 (Sigma), NaCl 150 mM (Sigma), glicerol al 15 % (Sigma), BSA al 0,15 % (Sigma), Tween-20 al 0,001 % (Sigma), **compuesto 183** 150 nM y dominio de marcador HIS-PASB de HIF-2α 100 nM y se dejó equilibrar durante 30 minutos. Los compuestos que se iban a probar se colocaron en una placa Isoplate-96 SPA de 96 pocillos con fondo transparente blanco (Perkin Elmer). A los compuestos, se les añadieron posteriormente 88 µl de la solución tampón, se cubrió la placa con una cubierta de plástico y después papel de aluminio, se colocó en un agitador y se equilibró durante 1 hora. Después del equilibrado, se agregaron posteriormente 10 µl de una solución de 2 mg/ml de perlas de SPA marcadas con His (Perkin Elmer) a cada pocillo de la placa, se cubrió y se equilibró durante otras 2 horas. Después, se retiraron las placas del agitador, y se colocaron en un LSC y contador de luminiscencia MicroBeta Trilux 1450 (Perkin Elmer) para medir el alcance del desplazamiento de la sonda. Se determinó el porcentaje de la inhibición y se calcularon los valores de CI_{50} usando el sistema Dotmatic basado en la siguiente ecuación: % de inhibición = [(control de alta -

muestra) / (control de alta - control de baja)] x 100.

La tabla 1 muestra las CI_{50} de los compuestos en el ensayo de proximidad de centelleo (SPA).

Tabla 1. CI_{50} del compuesto en SPA

Número de compuesto	CI_{50} (μM) media de SPA	DT
1	0,005	N/A
2	<0,005	N/A
3	0,34	0,03
4	3,3	N/A
5	0,90	0,08
6	<0,005	N/A
7b	3,8	N/A
7a	0,047	N/A
8	<0,005	N/A
9	<0,005	N/A
11	<0,005	N/A
12	9,8	N/A
13	6,6	N/A
14	5,2	N/A
15	0,008	0,003
16	0,98	N/A
17	0,058	0,059
18	0,12	N/A
19	38	N/A
20	1,1	1,04
21 (Ref.)	0,14	0,023
22	0,49	N/A
23	6,6	N/A
24 (Ref.)	0,92	N/A
25	0,029	0,02
26	<0,005	N/A
27	0,25	0,05
28 (Ref.)	49,9	71
29 (Ref.)	0,022	N/A
30 (Ref.)	0,018	N/A
31 (Ref.)	0,33	N/A
32 (Ref.)	0,018	N/A
33 (Ref.)	0,157	N/A
34 (Ref.)	<0,005	N/A

(continuación)

Número de compuesto	CI_{50} (μM) media de SPA	DT
35 (Ref.)	5,7	2,3
36 (Ref.)	17	N/A
37 (Ref.)	6,7	N/A
38 (Ref.)	0,071	N/A
39 (Ref.)	0,23	N/A
40 (Ref.)	0,52	N/A
41 (Ref.)	0,067	N/A
42 (Ref.)	0,28	N/A
43 (Ref.)	0,42	N/A
44 (Ref.)	6,8	3,8
45 (Ref.)	6,1	1,4
46 (Ref.)	0,4	0,16
47 (Ref.)	9	N/A
48 (Ref.)	0,92	N/A
49 (Ref.)	13	N/A
50 (Ref.)	0,078	N/A
51 (Ref.)	2	N/A
52 (Ref.)	0,046	N/A
53 (Ref.)	0,33	N/A
54 (Ref.)	0,15	N/A
55	<0,005	N/A
56	<0,005	N/A
57	0,015	N/A
58	<0,005	N/A
59	<0,005	N/A
60	<0,005	N/A
61	0,039	0,02
62	<0,005	N/A
63	<0,005	N/A
64	<0,005	N/A
65	<0,005	N/A
66	5	0,2
67	0,035	N/A
68	3,1	N/A
69 (Ref.)	1,3	N/A
70 (Ref.)	0,77	N/A
71 (Ref.)	0,64	N/A

(continuación)

Número de compuesto	CI_{50} (μM) media de SPA	DT
72 (Ref.)	0,51	N/A
73 (Ref.)	1,4	N/A
74 (Ref.)	0,15	N/A
75 (Ref.)	0,24	N/A
76 (Ref.)	0,88	N/A
77 (Ref.)	1,9	N/A
78	0,88	N/A
79 (Ref.)	1,3	N/A
80 (Ref.)	0,022	N/A
81 (Ref.)	0,29	N/A
82 (Ref.)	15	N/A
83 (Ref.)	3,2	N/A
84 (Ref.)	2,8	1,1
85 (Ref.)	2,9	N/A
86 (Ref.)	71	0,0003
87 (Ref.)	8,8	N/A
88 (Ref.)	14	N/A
89 (Ref.)	1,4	0,02
90	0,23	N/A
91	0,28	N/A
92 (Ref.)	0,037	N/A
93 (Ref.)	0,17	N/A
94 (Ref.)	0,13	0,011
95 (Ref.)	3,6	N/A
96 (Ref.)	3,1	N/A
97 (Ref.)	2,2	N/A
98 (Ref.)	0,015	0,011
99 (Ref.)	0,17	N/A
100 (Ref.)	0,094	N/A
101 (Ref.)	0,026	N/A
102 (Ref.)	0,12	N/A
103 (Ref.)	0,30	N/A
104 (Ref.)	0,27	N/A
105 (ref.)	12	N/A
106 (Ref.)	1,0	N/A
107 (Ref.)	0,16	N/A
108 (Ref.)	5,8	2,7

(continuación)

Número de compuesto	CI_{50} (μM) media de SPA	DT
109 (Ref.)	2,1	0,012
110 (Ref.)	1,6	0,32
111 (Ref.)	0,015	0,008
112 (Ref.)	0,04	0,007
113 (Ref.)	2,3	N/A
114 (Ref.)	1,1	N/A
115	0,35	N/A
116 (Ref.)	0,15	N/A
117 (Ref.)	0,21	N/A
118 (Ref.)	0,16	N/A
119 (Ref.)	0,071	N/A
120 (ref.)	0,34	N/A
121 (Ref.)	16	N/A
122 (Ref.)	1,7	N/A
123 (Ref.)	0,032	N/A
124 (Ref.)	0,038	N/A
125 (Ref.)	8	N/A
126 (Ref.)	5,8	N/A
127 (Ref.)	2,8	N/A
128 (Ref.)	0,15	N/A
129 (Ref.)	2,2	N/A
130 (ref.)	5,5	N/A
131 (Ref.)	0,31	N/A
132 (Ref.)	0,31	N/A
133 (ref.)	0,50	N/A
134 (Ref.)	0,45	0,17
135 (Ref.)	0,37	N/A
136 (Ref.)	0,23	N/A
137 (Ref.)	0,56	N/A
138 (Ref.)	4,0	N/A
139 (ref.)	2,6	N/A
140 (Ref.)	0,029	0,019
141 (Ref.)	0,065	N/A
142 (Ref.)	13	1,3
143 (Ref.)	0,02	N/A
144 (Ref.)	0,044	N/A
145 (Ref.)	0,074	N/A

(continuación)

Número de compuesto	CI_{50} (μM) media de SPA	DT
146 (Ref.)	0,073	0,06
147 (Ref.)	0,11	0,07
148 (Ref.)	0,22	N/A
149 (Ref.)	5,7	N/A
150 (Ref.)	1,3	N/A
151 (Ref.)	1,1	N/A
152 (Ref.)	0,32	0,25
153 (Ref.)	0,23	N/A
154 (Ref.)	11,7	0,54
155	0,02	N/A
156	0,073	N/A
157	0,29	N/A
158	<0,005	N/A
159	<0,005	N/A
160	<0,005	N/A
161	<0,005	N/A
162	0,084	N/A
163	0,0085	0,002
164	11	N/A
165	0,17	N/A
166	<0,005	N/A
167	0,015	N/A
168 (Ref.)	<0,015	N/A
169 (Ref.)	1,9	N/A
170 (Ref.)	1,8	N/A
171 (Ref.)	1,2	N/A
172 (Ref.)	0,31	N/A
173 (Ref.)	2,0	N/A
174 (Ref.)	1,2	N/A
175 (Ref.)	2,5	N/A
176 (Ref.)	3,4	N/A
177 (Ref.)	18	0,59
178 (Ref.)	0,92	N/A
179 (Ref.)	0,023	N/A
180 (Ref.)	9,4	N/A
181 (ref.)	3,7	N/A
182	0,38	0,13

(continuación)

Número de compuesto	CI_{50} (μM) media de SPA	DT
184	0,72	N/A
185	<0,005	N/A
186	<0,005	N/A
187	0,079	N/A
188	<0,005	N/A
189	3,2	N/A
190	0,58	N/A
191	<0,005	N/A
192	0,18	N/A
193	0,90	N/A
194	<0,005	N/A
195	0,11	N/A
196	<0,005	N/A
197	0,77	N/A
198	0,03	N/A
199	11,2	N/A
200	<0,005	N/A
201 (Ref.)	<0,005	N/A
202 (Ref.)	0,68	N/A
203 (ref.)	0,077	0,04
204 (Ref.)	0,21	N/A
205	2,4	N/A
206	0,038	N/A
207	0,5	0,15
208	>100	N/A
209	0,81	N/A
210	17	8,87
211	2,1	0,61
212	0,67	N/A
213	0,80	N/A
214	0,23	N/A
215	0,017	N/A
216	2,7	N/A
217	3,2	N/A
218	0,81	N/A
219 (ref.)	17	N/A
220	0,7	N/A

(continuación)

Número de compuesto	CI_{50} (μM) media de SPA	DT
221	0,029	N/A
222	1,2	N/A
223	0,011	0,0008
224 (ref.)	0,083	N/A
225	<0,005	N/A
226	3,1	1,54
227	0,013	N/A
228	0,04	N/A
229	0,017	N/A
230	0,028	N/A
231	0,045	0,016
232	0,016	N/A
233	<0,005	N/A
234	0,026	N/A
235	0,038	0,015
236	<0,005	N/A
237	0,10	N/A
238 (ref.)	4,9	N/A
239 (ref.)	1,8	N/A
240	0,026	N/A
241 (ref.)	0,068	N/A
242 (ref.)	0,23	N/A
243 (ref.)	0,25	N/A
244 (ref.)	1,0	N/A
245	0,032	N/A
246 (ref.)	21	N/A
247	<0,005	N/A
248 (ref.)	17	N/A
249	0,88	N/A
250	1,3	N/A
251	0,031	N/A
252	0,076	0,021
253	18	N/A
254	0,1	N/A
255 (Ref.)	1,4	N/A
256	0,015	N/A
257	1,9	N/A

(continuación)

Número de compuesto	CI_{50} (μM) media de SPA	DT
258	0,41	N/A
259	1,2	N/A
260	0,066	N/A
261 (ref.)	0,64	0,52
262 (Ref.)	4,9	N/A
263 (ref.)	0,025	N/A
264 (ref.)	0,38	N/A
265	0,09	N/A
266 (ref.)	0,019	N/A
267	0,092	N/A
268	3,5	N/A
269	0,31	N/A
270	0,097	N/A
271	0,34	0,15
272	2,0	N/A
273	<0,005	N/A
274	0,094	N/A
275	0,076	N/A
276	0,058	N/A
277	0,135	N/A
278 (Ref.)	2,2	N/A
279 (ref.)	5,1	N/A
280 (ref.)	3,4	0,42
281 (ref.)	0,73	N/A
282	7,2	N/A
283	1,4	N/A
284	5,6	N/A
285	0,071	N/A
286	0,024	N/A
287	0,55	N/A
288	6,5	N/A
289	0,01	N/A
290	0,018	N/A
291 (ref.)	4,9	N/A
292	<0,005	N/A
293	0,72	0,37
294	1,1	N/A

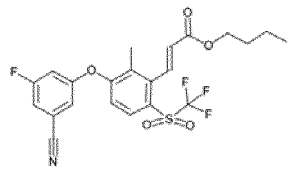
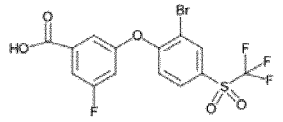
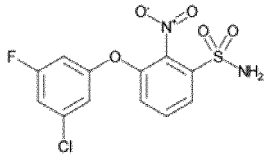
(continuación)

Número de compuesto	CI_{50} (μM) media de SPA	DT
295	0,23	N/A
296	1,3	N/A
297	12,4	N/A
298	16,1	N/A
299	16,1	N/A
300	2,03	N/A
301	1,9	N/A
302	0,063	N/A
303	0,037	N/A
304	<0,005	N/A
305	<0,005	N/A
306	<0,005	N/A
307	0,37	N/A
308	0,068	N/A
309	<0,005	N/A
310	0,016	N/A
311	8,7	N/A
312	0,15	N/A
313	1,8	N/A
314	0,025	N/A
315	0,0232	N/A
316	<0,005	N/A
317	<0,005	N/A
318	2,38	N/A
319	0,014	N/A
320	1,57	N/A
321	0,032	N/A
322	9,8	N/A
323	5,25	N/A
324	0,054	N/A
325	0,18	N/A
326	1,28	N/A
327	0,028	N/A
328	0,032	N/A
329	<0,005	N/A
330	2,09	N/A
331	0,007	N/A

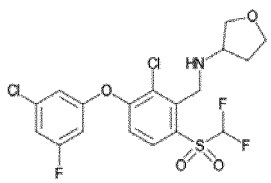
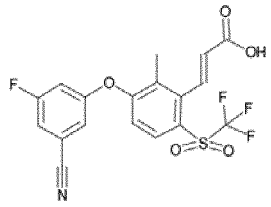
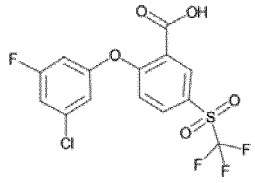
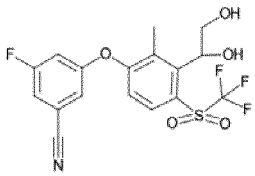
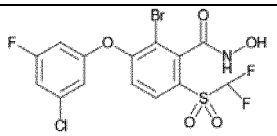
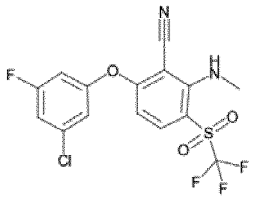
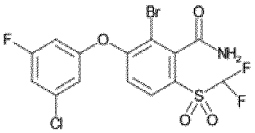
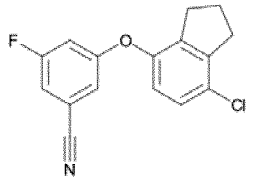
(continuación)

Número de compuesto	CI_{50} (μM) media de SPA	DT
332	2,33	N/A
333	0,074	N/A
334	0,073	N/A
335	8,1	N/A
336	0,063	N/A
337	3,67	N/A
338	0,013	N/A
339	0,28	N/A
340	0,024	N/A
341	0,018	N/A
342	0,04	N/A
343	23,9	N/A
344	0,0067	N/A
345	2,1824	N/A
346	0,515	N/A
DT: desviación típica. Se calcularon las DT y las medias usando el lenguaje de programación Python, versión 2.7.5 con la biblioteca numpy 1.7.1. Cuando el compuesto se evaluó múltiples veces, se excluyó cualquier número menor de 5 nM o mayor de 100 μM del cálculo de la desviación típica o de la CE_{50}. N/A: la DT no se calcula para compuestos con CI_{50} menor de 5 nM o de los que solo se tiene un punto de datos.		

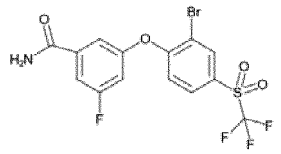
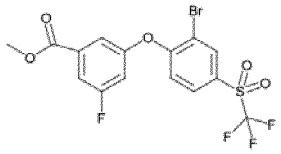
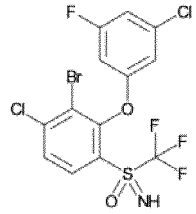
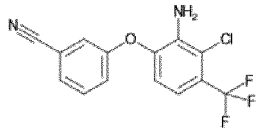
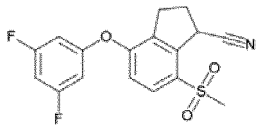
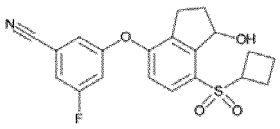
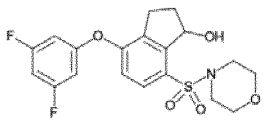
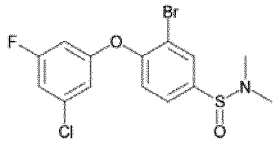
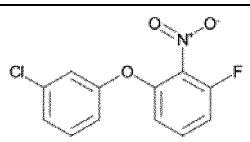
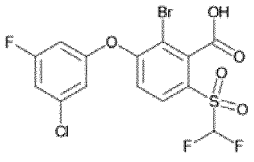
Los siguientes compuestos se sintetizaron y probaron en el SPA y se observó que tenían un valor de CI_{50} superior a 100 μM:

Estructura	Nombre IUPAC
	(*E*)-3-[3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]prop-2-enoato de butilo [Compuesto de ref.]
	Ácido 3-[2-bromo-4-(trifluorometilsulfonil)fenoxi]-5-fluoro-benzoico [Compuesto de ref.]
	3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-nitrobencenosulfonamida [Compuesto de ref.]

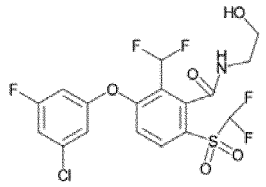
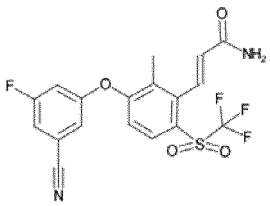
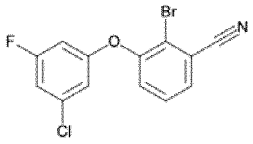
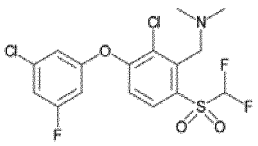
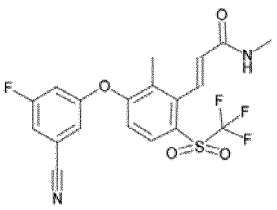
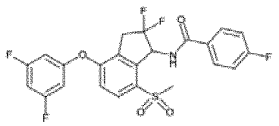
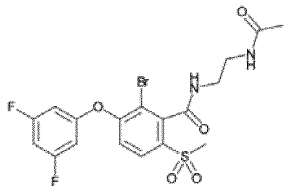
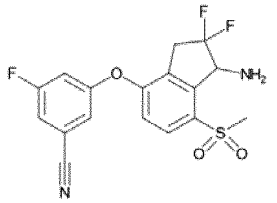
(continuación)

Estructura	Nombre IUPAC
	N-[[2-cloro-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(difluorometilsulfonil)fenil]metil]tetrahidrofuran-3-amina
	[Compuesto de ref.]
	Ácido (*E*)-3-[3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]prop-2-enoico
	[Compuesto de ref.]
	Ácido 2-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-5-(trifluorometilsulfonil)benzoico
	[Compuesto de ref.]
	3-[3-(1,2-dihidroxietil)-2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)fenoxi]-5-fluoro-benzonitrilo
	[Compuesto de ref.]
	Ácido 2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(difluorometilsulfonil)bencenocarbohidroxámico [Compuesto de ref.]
	6-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-(metilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzonitrilo [Compuesto de ref.]
	2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(difluorometilsulfonil)benzamida [Compuesto de ref.]
	3-(7-cloroindan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo [Compuesto de ref.]

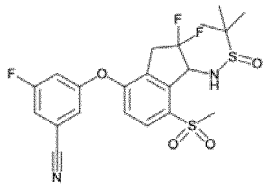
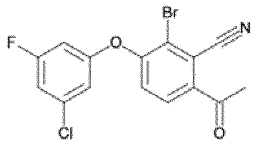
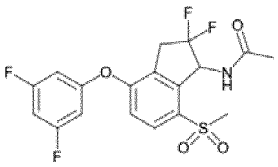
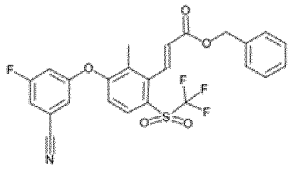
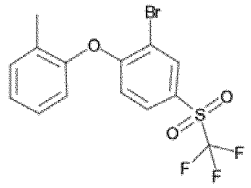
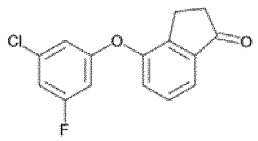
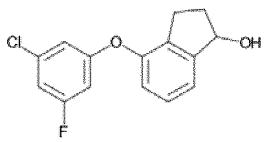
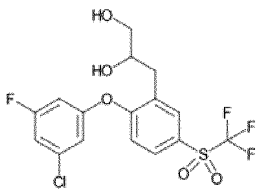
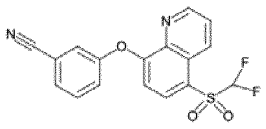
(continuación)

Estructura	Nombre IUPAC
	3-[2-bromo-4-(trifluorometilsulfonil)fenoxi]-5-fluoro-benzamida [Compuesto de ref.]
	3-[2-bromo-4-(trifluorometilsulfonil)fenoxi]-5-fluoro-benzoato de metilo [Compuesto de ref.]
	[3-bromo-4-cloro-2-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)fenil]-iminooxo-(trifluorometil)-λ^6-sulfano [Compuesto de ref.]
	3-[2-amino-3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]benzonitrilo [Compuesto de ref.]
	4-(3,5-difluorofenoxi)-7-metilsulfonil-indan-1-carbonitrilo [Compuesto de ref.]
	3-(7-ciclobutilsulfonil-1-hidroxi-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo
	4-(3,5-difluorofenoxi)-7-morfolinosulfonil-indan-1-ol
	3-bromo-4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-N,N-dimetil-bencenosulfinamida [Compuesto de ref.]
	1-(3-clorofenoxi)-3-fluoro-2-nitro-benceno [Compuesto de ref.]
	Ácido 2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(difluorometilsulfonil)benzoico [Compuesto de ref.]

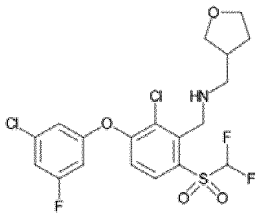
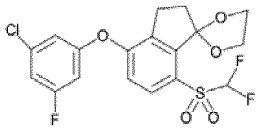
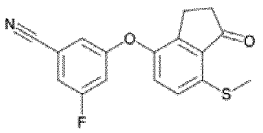
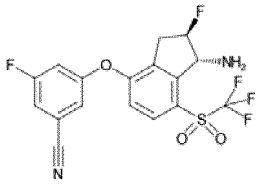
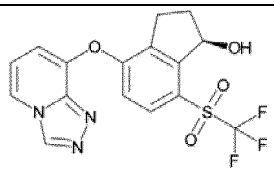
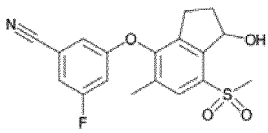
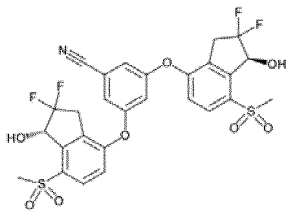
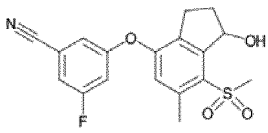
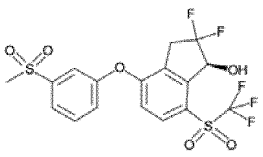
(continuación)

Estructura	Nombre IUPAC
	3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-(difluorometil)-6-(difluorometilsulfonil)-N-(2-hidroxietil)benzamida
	[Compuesto de ref.]
	(*E*)-3-[3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]prop-2-enamida [Compuesto de ref.]
	2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)benzonitrilo
	[Compuesto de ref.]
	1-[2-cloro-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(difluorometilsulfonil)fenil]-N,N-dimetil-metanamina [Compuesto de ref.]
	(*E*)-3-[3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]-N-metil-prop-2-enamida [Compuesto de ref.]
	N-[4-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-il]-4-fluoro-benzamida [Compuesto de ref.]
	N-(2-acetamidoetil)-2-bromo-3-(3,5-difluorofenoxi)-6-metilsulfonil-benzamida [Compuesto de ref.]
	3-(1-amino-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo

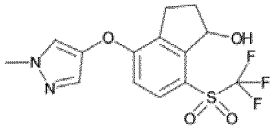
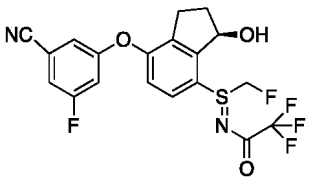
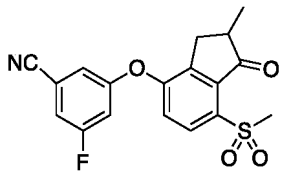
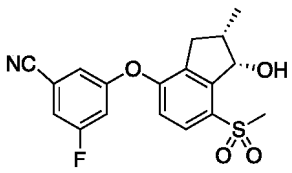
(continuación)

Estructura	Nombre IUPAC
	N-[4-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-il]-2-metil-propan-2-sulfinamida [Compuesto de ref.]
	6-acetil-2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)benzonitrilo [Compuesto de ref.]
	N-[4-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-metilsulfonil-indan-1-il]acetamida [Compuesto de ref.]
	(*E*)-3-[3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-metil-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]prop-2-enoato de bencilo [Compuesto de ref.]
	2-bromo-1-(2-metilfenoxi)-4-(trifluorometilsulfonil) benceno [Compuesto de ref.]
	4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)indan-1-ona [Compuesto de ref.]
	4-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)indan-1-ol [Compuesto de ref.]
	3-[2-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-5-(trifluorometilsulfonil)fenil]propan-1,2-diol [Compuesto de ref.]
	3-[[5-(difluorometilsulfonil)-8-quinolil]oxi]benzonitrilo [Compuesto de ref.]

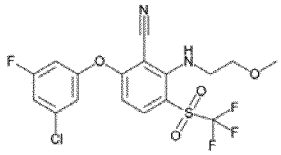
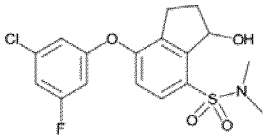
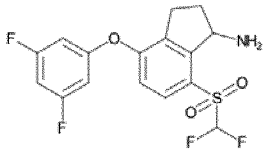
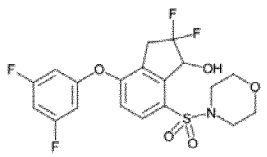
(continuación)

Estructura	Nombre IUPAC
	1-[2-cloro-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(difluorometilsulfonil)fenil]-N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)metanamina [Compuesto de ref.]
	4'-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-7'-(difluorometilsulfonil)espiro[1,3-dioxolan-2,1'indano] [Compuesto de ref.]
	3-fluoro-5-(7-metilsulfanil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo [Compuesto de ref.]
	3-[(1*R*,2*R*)-1-amino-2-fluoro-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo
	(1*R*)-4-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-iloxi)-7-(trifluorometilsulfonil)indan-1-ol [Compuesto de ref.]
	3-fluoro-5-(1-hidroxi-5-metil-7-metilsulfonil-indan-4-il)oxi-benzonitrilo [Compuesto de ref.]
	3,5-bis[[(1*S*)-2,2-difluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il]oxi]benzonitrilo [Compuesto de ref.]
	3-fluoro-5-(1-hidroxi-6-metil-7-metilsulfonil-indan-4-il)oxi-benzonitrilo
	(1*S*)-2,2-difluoro-4-(3-metilsulfonilfenoxi)-7-(trifluorometilsulfonil)indan-1-ol [Compuesto de ref.]

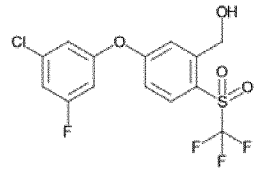
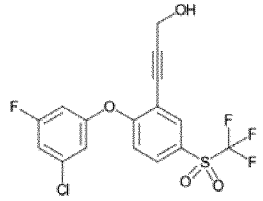
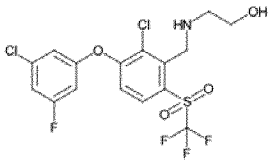
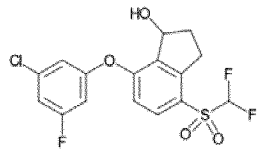
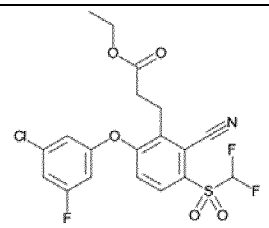
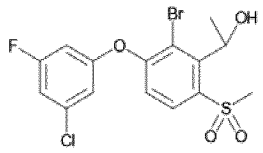
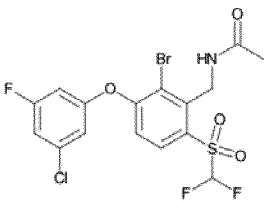
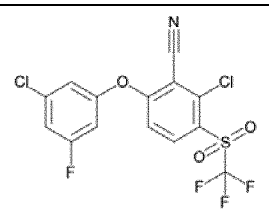
(continuación)

Estructura	Nombre IUPAC
	4-(1-metilpirazol-4-il)oxi-7-(trifluorometilsulfonil)indan-1-ol [Compuesto de ref.]
	N-((*R*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(fluorometil)-λ⁴-sulfaniliden)-2,2,2-trifluoroacetamida [Compuesto de ref.]
	3-fluoro-5-((2-metil-7-(metilsulfonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo
	3-fluoro-5-(((1*S*,2*S*)-1-hidroxi-2-metil-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)benzonitrilo

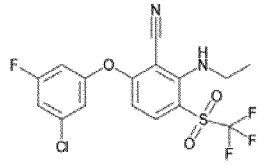
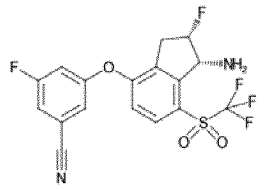
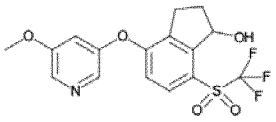
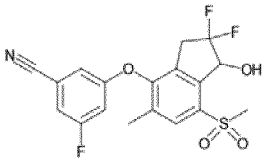
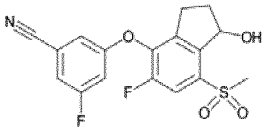
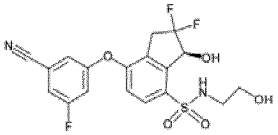
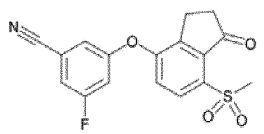
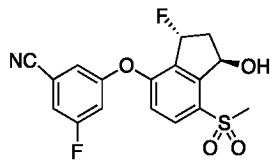
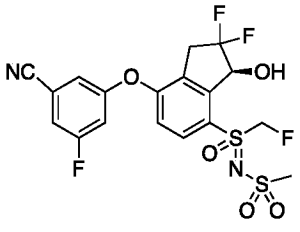
Los siguientes compuestos se sintetizaron y se ensayaron en SPA y se encontró que tenían un valor CI_{50} entre 25 y 100 μM:

Estructura	Nombre IUPAC
	6-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-(2-metoxietilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzonitrilo [Compuesto de ref.]
	7-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-3-hidroxi-N,N-dimetil-indan-4-sulfonamida
	7-(difluorometilsulfonil)-4-(3,5-difluorofenoxi)indan-1-amina
	4-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-7-morfolinosulfonil-indan-1-ol

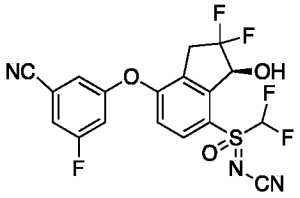
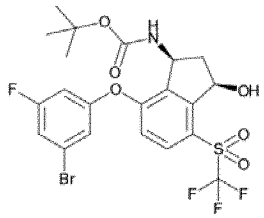
(continuación)

Estructura	Nombre IUPAC
	[5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-(trifluorometilsulfonil)fenil]metanol [Compuesto de ref.]
	3-[2-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-5-(trifluorometilsulfonil)fenil]prop-2-in-1-ol [Compuesto de ref.]
	2-[[2-cloro-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(trifluorometilsulfonil)fenil]metilamino] etanol [Compuesto de ref.]
	7-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(difluorometilsulfonil)indan-1-ol
	3-[6-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-ciano-3-(difluorometilsulfonil)fenil]propanoato de etilo [Compuesto de ref.]
	1-[2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-metilsulfonil-fenil] etanol [Compuesto de ref.]
	N-[[2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-(difluorometilsulfonil)fenil]metil]acetamida [Compuesto de ref.]
	2-cloro-6-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-3-(trifluorometilsulfonil)benzonitrilo [Compuesto de ref.]

(continuación)

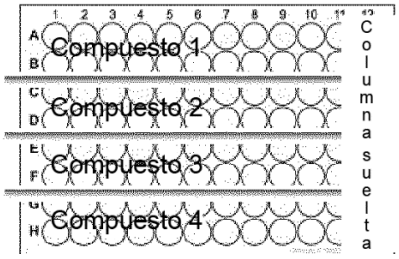
Estructura	Nombre IUPAC
	6-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2-(etilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzonitrilo [Compuesto de ref.]
	3-[(1*R*,2*S*)-1-amino-2-fluoro-7-(trifluorometilsulfonil)indan-4-il]oxi-5-fluorobenzonitrilo
	4-[(5-metoxi-3-piridil)oxi]-7-(trifluorometilsulfonil)indan-1-ol
	3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-5-metil-7-metilsulfonil-indan-4-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo [Compuesto de ref.]
	3-fluoro-5-(5-fluoro-1-hidroxi-7-metilsulfonil-indan-4-il)oxi-benzonitrilo [Compuesto de ref.]
	(3*S*)-7-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-N-(2-hidroxietil)indan-4-sulfonamida
	3-fluoro-5-(7-metilsulfonil-1-oxo-indan-4-il)oxi-benzonitrilo
	3-fluoro-5-(((1*R*,3*R*)-3-fluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)benzonitrilo
	N-(((*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*- inden-4-il)(fluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)metanosulfonamida

(continuación)

Estructura	Nombre IUPAC
	N-(((*S*)-7-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)(difluorometil)(oxo)-λ^6-sulfanilideno)cianamida
	N-[(1*S*,3*R*)-7-(3-bromo-5-fluoro-fenoxi)-3-hidroxi-4-(trifluorometilsulfonil)indan-1-il]carbamato de *terc*-butilo [Compuesto de ref.]

Ejemplo 349: Ensayo ELISA de VEGF

Se sembraron aproximadamente 7500 de las células 786-O en 180 µl de medio de crecimiento en cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo transparente en el primer día (07-200-566, Fisher Scientific) en una disposición como se indica a continuación:



Cuatro horas después, se realizaron diluciones en serie de soluciones madre de compuesto 10x en medio de crecimiento a partir de soluciones madre de DMSO 500x y se añadieron 20 µl de aquellas soluciones 10x a cada pocillo para obtener concentraciones finales como se indica a continuación (µM): 20, 6,67, 2,22, 0,74, 0,25, 0,082, 0,027, 0,009, 0,003, 0,001 y 0. Cada concentración tenía pocillos duplicados. Unas 20 horas después, se retiró mediante succión el medio y se suministraron 180 µl de medio de crecimiento a cada pocillo. Se agregaron a cada pocillo aproximadamente 20 µl de soluciones madre de compuestos 10x recién preparadas. Aproximadamente 24 horas después, se retiró el medio de cultivo celular para la determinación de la concentración de VEGFA usando un kit de ELISA adquirido de R&D Systems siguiendo el método sugerido por el fabricante. La CE_{50} se calculó con GraphPad Prism usando la ecuación (de cuatro parámetros) de inhibición de respuesta a la dosis. La placa sembrada con células se sometió posteriormente a un ensayo de viabilidad celular por luminiscencia CellTiter-Glo (Promega) agregando 50 µl de reactivo Celltiter Glo en cada pocillo y agitando la placa durante 8 minutos a 550 rpm (Thermomixer R, Eppendorf) y luego se leyó la señal de luminiscencia en el lector de placas (retraso de 3 segundos, tiempo de integración de 0,5 segundos/pocillo, Lector de microplacas de detección múltiple Synergy 2) inmediatamente.

La tabla 2 las CE_{50} de compuestos seleccionados en el ensayo ELISA de VEGF.

Tabla 2. CE_{50} de compuestos seleccionados en el ensayo ELISA de VEGF

Número de compuesto	CE_{50} (µM) media de ELISA de VEGF	DT
1	0,25	0,16
2	0,062	N/A
8	0,033	N/A
9	0,006	N/A
11	0,015	N/A

(continuación)

Número de compuesto	CE_{50} (μM) media de ELISA de VEGF	DT
15	0,013	0,004
17	0,16	N/A
25	0,037	0,024
34 (Ref.)	0,46	N/A
41 (Ref.)	0,57	N/A
55	0,035	N/A
60	0,04	N/A
63	0,02	0,005
64	0,001	N/A
67	0,22	0,09
74 (Ref.)	0,32	0,19
78	0,75	N/A
80 (Ref.)	0,63	N/A
98 (Ref.)	1,58	1,54
99 (Ref.)	0,55	0,065
102 (Ref.)	0,64	N/A
124 (Ref.)	0,40	N/A
132 (Ref.)	0,68	N/A
133 (ref.)	1,87	N/A
155	0,14	N/A
158	0,006	N/A
159	0,007	N/A
161	0,011	N/A
163	0,042	0,002
165	0,56	N/A
166	0,07	N/A
167	0,038	N/A
179 (Ref.)	1,6	N/A
185	0,004	N/A
186	0,013	N/A
188	0,088	N/A
191	0,13	N/A
196	0,047	0,001
203 (ref.)	0,7	0,41
225	0,069	N/A
228	0,028	N/A
230	0,029	N/A

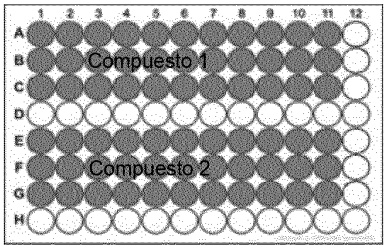
(continuación)

Número de compuesto	CE_{50} (μM) media de ELISA de VEGF	DT
231	0,067	N/A
233	0,015	N/A
234	0,05	N/A
235	0,028	N/A
236	0,016	N/A
240	0,081	N/A
245	0,16	N/A
251	0,048	N/A
252	0,13	N/A
254	0,18	N/A
256	0,065	N/A
267	0,83	N/A
274	1,44	N/A
289	0,018	N/A
292	0,0062	N/A
273	0,0062	N/A
304	0,062	N/A
305	0,0195	N/A
306	0,0192	N/A
303	0,064	N/A
309	0,026	N/A
310	0,14	N/A
325	0,15	N/A
316	0,017	N/A
317	0,014	N/A
342	0,052	N/A
DT: desviación típica. Se calcularon las DT y las medias usando el lenguaje de programación Python, versión 2.7.5 con la biblioteca numpy 1.7.1. Cuando el compuesto se evaluó múltiples veces, se excluyó cualquier número menor de 5 nM o mayor de 100 μM del cálculo de la desviación típica o de la CE_{50}. N/A: la DT no se calcula para compuestos con CI_{50} menor de 5 nM o de los que solo se tiene un punto de datos.		

Ejemplo 350: Ensayo de luciferasa

Se obtuvieron las células de un solo clon de 786-O-Hif-Luc infectando células 786-O (ATCC® CRL-1932™) con un lentivirus comercial que suministra un gen de luciferasa dirigido por múltiples elementos de respuesta a HIF (Cignal Lenti HIF Reporter (luc): CLS-007L, Qiagen) con una multiplicidad de infección (MOI) de 25 durante 24 horas y posteriormente se rellenó con medio fresco (medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, D5796, Sigma) y complementado con FBS al 10% (F6178, Sigma), 100 unidades de penicilina y 100 μg de estreptomicina/ml (P4333, Sigma) durante otras 24 horas. Posteriormente se seleccionó un grupo de células infectadas frente a 2 μg/ml de puromicina (P8833, Sigma) durante 10 días, seguido de dilución limitante para seleccionar clones individuales. Los clones se analizaron para determinar su respuesta a los inhibidores de HIF2 y los que mostraron el mayor rango dinámico (786-0-Hif-Luc) se expandieron y se usaron para el ensayo de luciferasa. Para el ensayo de luciferasa, se sembraron aproximadamente 7500 células 786-O-Hif-Luc en 90 μl de medio de crecimiento en cada pocillo de una

placa opaca blanca de 96 pocillos (08-771-26, Fisher scientific) un día antes del tratamiento con la disposición expuesta a continuación:



En el día del tratamiento, se realizaron diluciones en serie de soluciones madre de compuesto 10x en medio de crecimiento a partir de soluciones madre de DMSO 500x y se añadieron 10 µl de las soluciones 10x a cada pocillo para obtener concentraciones finales como se indica a continuación (µM): 20, 6,67, 2,22, 0,74, 0,25, 0,08, 0,027, 0,009, 0,003, 0,001 y 0. Cada concentración se ensayó por triplicado. Después de aproximadamente 24 horas, se determinó la actividad de luciferasa usando el reactivo de ensayo de luciferasa ONE-Glo (E6110, Promega) siguiendo el procedimiento recomendado por el fabricante. Las CE_{50} se calcularon utilizando el software Dotmatics.

La tabla 3 las CE_{50} de compuestos seleccionados en el ensayo de luciferasa.

Tabla 3. CE_{50} de compuestos seleccionados en el ensayo de luciferasa

Número de compuesto	CE_{50} (µM) media de luciferasa	DT
1	0,11	0,01
2	0,07	N/A
3	0,96	N/A
5	0,42	N/A
6	0,075	N/A
7a	1,0	0,09
8	0,017	N/A
9	0,009	N/A
11	0,016	N/A
15	0,007	0,001
16	3,2	N/A
17	0,18	0,06
18	2,67	N/A
20	1,91	N/A
21 (Ref.)	1,54	0,84
22	1,29	0,76
25	0,018	0,03
26	0,068	N/A
27	0,16	N/A
31 (Ref.)	2,7	N/A
32 (Ref.)	1,9	N/A
33 (Ref.)	2,9	N/A
34 (Ref.)	0,52	N/A

(continuación)

Número de compuesto	CE_{50} (μM) media de luciferasa	DT
35 (Ref.)	>20	N/A
38 (Ref.)	0,39	N/A
39 (Ref.)	0,6	N/A
40 (Ref.)	1,2	N/A
41 (Ref.)	0,40	0,08
42 (Ref.)	0,45	0,036
43 (Ref.)	0,79	N/A
46 (Ref.)	8,1	N/A
50 (Ref.)	1,6	N/A
52 (Ref.)	1,0	N/A
53 (Ref.)	3,3	N/A
54 (Ref.)	0,35	N/A
55	0,032	N/A
56	0,068	N/A
57	0,11	N/A
58	0,16	N/A
59	0,09	0,08
60	0,066	N/A
61	0,11	N/A
62	0,18	N/A
63	0,007	0,002
64	0,005	N/A
65	0,006	N/A
67	0,074	N/A
74 (Ref.)	0,49	N/A
75 (Ref.)	8,8	N/A
80 (Ref.)	0,31	0,06
81 (Ref.)	0,85	N/A
85 (Ref.)	11,8	N/A
90	0,85	0,09
91	2,3	N/A
92 (Ref.)	0,49	N/A
93 (Ref.)	0,68	N/A
94 (Ref.)	0,76	N/A
98 (Ref.)	3,3	1,1
99 (Ref.)	0,42	N/A
100 (Ref.)	7,6	3,1

(continuación)

Número de compuesto	CE_{50} (μM) media de luciferasa	DT
101 (Ref.)	0,32	N/A
103 (Ref.)	3,3	0,36
104 (Ref.)	12,1	N/A
107 (Ref.)	0,52	N/A
110 (Ref.)	6,5	N/A
111 (Ref.)	1,38	0,5
112 (Ref.)	0,34	N/A
114 (Ref.)	9,0	N/A
115	0,3	N/A
116 (Ref.)	3,5	N/A
117 (Ref.)	3,0	N/A
118 (Ref.)	1,5	N/A
119 (Ref.)	6,9	N/A
120 (ref.)	7,4	N/A
124 (Ref.)	0,33	N/A
128 (Ref.)	3,0	N/A
131 (Ref.)	2,0	N/A
132 (Ref.)	1,4	N/A
134 (Ref.)	2,3	N/A
135 (Ref.)	5,4	N/A
136 (Ref.)	2,4	N/A
140 (Ref.)	2,4	N/A
143 (Ref.)	1,2	N/A
144 (Ref.)	0,39	N/A
145 (Ref.)	0,43	N/A
146 (Ref.)	0,48	0,04
147 (Ref.)	7,6	0,52
148 (Ref.)	5,6	N/A
151 (Ref.)	8,9	N/A
152 (Ref.)	2,1	N/A
155	0,13	N/A
156	0,35	N/A
157	2,5	N/A
158	0,005	N/A
159	0,005	0,005
160	0,01	N/A
161	0,004	N/A

(continuación)

Número de compuesto	CE_{50} (μM) media de luciferasa	DT
162	0,063	N/A
163	0,023	0,006
165	0,24	N/A
166	0,034	N/A
167	0,016	N/A
168 (Ref.)	0,31	N/A
172 (Ref.)	3,41	N/A
181 (ref.)	2,0	N/A
182	4,0	N/A
185	0,003	N/A
186	0,011	N/A
187	0,098	N/A
188	0,051	N/A
190	12,7	N/A
191	0,053	N/A
192	0,28	N/A
194	0,33	N/A
195	2,56	N/A
196	0,046	N/A
198	0,29	N/A
200	0,13	N/A
201 (Ref.)	13,5	N/A
202 (Ref.)	3,6	N/A
203 (ref.)	0,63	0,26
206	0,062	N/A
207	0,83	N/A
209	1,9	N/A
212	1,6	N/A
213	0,77	N/A
214	1,27	N/A
215	0,022	N/A
218	3,5	N/A
220	2,1	N/A
221	0,026	N/A
222	1,8	N/A
223	0,063	N/A
224 (ref.)	0,18	N/A

(continuación)

Número de compuesto	CE_{50} (μM) media de luciferasa	DT
225	0,025	N/A
226	3,5	1,2
227	0,003	N/A
228	0,033	N/A
229	0,024	N/A
230	0,016	N/A
231	0,036	0,02
232	0,035	N/A
233	0,013	N/A
234	0,041	N/A
235	0,015	N/A
236	0,011	N/A
237	0,12	N/A
240	0,028	N/A
241 (ref.)	0,14	N/A
242 (ref.)	0,51	N/A
243 (ref.)	0,92	N/A
244 (ref.)	1,71	N/A
245	0,061	N/A
247	0,024	N/A
249	1,47	N/A
250	2,95	N/A
251	0,053	N/A
252	0,097	N/A
253	1,08	N/A
254	0,12	N/A
255 (Ref.)	1,39	N/A
256	0,049	N/A
258	2,1	N/A
259	2,0	N/A
260	0,17	N/A
261 (ref.)	1,65	0,41
263 (ref.)	0,78	N/A
264 (ref.)	2,73	N/A
265	0,90	N/A
266 (ref.)	0,03	N/A
267	0,16	N/A

(continuación)

Número de compuesto	CE_{50} (μM) media de luciferasa	DT
268	2,45	N/A
269	19,4	N/A
270	0,10	N/A
271	0,47	N/A
272	2,28	N/A
273	0,0046	N/A
274	0,19	N/A
275	0,26	N/A
276	0,15	N/A
277	0,074	N/A
279 (ref.)	5,9	N/A
285	0,1	N/A
286	0,14	N/A
287	0,65	N/A
289	0,0042	N/A
290	0,17	0,41
291 (ref.)	3,1	N/A
292	0,0031	N/A
293	0,78	N/A
294	1,0	N/A
295	0,39	N/A
296	1,3	N/A
300	2,8	N/A
301	2,1	N/A
302	0,11	N/A
303	0,035	N/A
304	0,022	0,41
305	0,013	N/A
306	0,03	N/A
307	1,7	N/A
308	0,69	N/A
309	0,009	N/A
310	0,11	N/A
312	0,63	N/A
313	1,1	N/A
314	0,15	N/A
315	0,11	N/A

(continuación)

Número de compuesto	CE_{50} (μM) media de luciferasa	DT
316	0,012	N/A
317	0,012	N/A
324	0,48	N/A
325	0,49	N/A
334	0,22	N/A
336	0,067	N/A
338	0,0061	N/A
339	0,25	N/A
342	0,091	N/A
DT: desviación típica. Se calcularon las DT y las medias usando el lenguaje de programación Python, versión 2.7.5 con la biblioteca numpy 1.7.1. Cuando el compuesto se evaluó múltiples veces, se excluyó cualquier número menor de 5 nM o mayor de 100 μM del cálculo de la desviación típica o de la CE_{50}. N/A: la DT no se calcula para compuestos con CI_{50} menor de 5 nM o de los que solo se tiene un punto de datos.		

Ejemplo 351: Estudio PK/PD *in vivo*

Estudio de PK/PD para el **compuesto 15:** Se formuló el **compuesto 15** con etanol puro al 10 %, PEG400 al 30 %, 60% de agua que contenía metil celulosa al 0,5 % y Tween80® al 0,5 %. Se inyectaron aproximadamente $5x10^6$ células tumorales de carcinoma de células renales 786-O (ATCC® CRL-1932™, línea celular nuligénica para VHL y HIF-1α) en PBS y Matrigel (1:1 en volumen) por vía subcutánea en los lados derechos de ratones SCID/Biege de 6-7 semanas de edad para el desarrollo de xenoinjertos. Cuando los xenoinjertos alcanzaron unos 450 mm^3 de tamaño, se dividió a los ratones portadores de tumores en 4 grupos (n=4). Se recogió plasma antes del tratamiento mediante sangrado retroorbital. Se trató a los animales con vehículo o con **compuesto 15** a la dosis indicada (10, 30 o 100 mg/kg) mediante sonda oral (tres veces a intervalos de 12 horas). Todos los animales fueron sacrificados 12 horas después de la última dosis. Se recogieron los tumores, riñones y plasma de cada animal. Se extrajo el ARN total de los tumores y riñones. Los niveles de ARNm de HIF-1α, HIF-2α y sus respectivos genes diana se determinaron mediante qRT-PCR (figura 1).

Estudio de PK/PD para el **compuesto 163:** Se siguió el protocolo para el **compuesto 15**. Se trató a los animales con vehículo o con **compuesto 163** a 10 mg/kg mediante sonda oral (tres veces a intervalos de 12 horas) y se determinaron los niveles de ARNm de los genes diana mediante qRT-PCR (figura 2).

El ARNm tumoral para HIF-2α, dos genes diana específicos de HIF-2α (PAI-1 y CCND1) y dos genes regulados por HIF-1α y HIF-2 α (VEGFA y GLUT1) mostraron una reducción significativa en la respuesta al tratamiento con **Compuesto 15** (figura 1). Los niveles de ARNm para dos genes diana específicos de HIF-1α (PGK1 y PDK1) no mostraron cambios significativos en respuesta al tratamiento con **compuesto 15**. De manera similar, el tratamiento con **compuesto 163** (figura 2) dio lugar a una reducción significativa del ARNm para PAI-1, CCND1 y HIF-2α, mientras que no se observó ningún cambio significativo para HIF-1α, PGK1 y PDK1. Estos datos indicaron que el **compuesto 15** y el **compuesto 163** inhibieron selectivamente la expresión de genes regulados por HIF-2α en el xenoinjerto de 786-O. En riñón de ratón, el nivel de ARNm de EPO, un producto de transcripción de un gen HIF-2α específicamente regulado, se redujo con el tratamiento con **compuesto 15**, mientras que el nivel de ARNm de PGK1, un gen dirigido a HIF-1α, se mantuvo sin cambios (figura 3).

La figura 4 muestra los niveles de proteína para animales tratados con **compuesto 15**. Se extrajo de los tumores la proteína total y se determinaron los niveles de proteínas HIF-2α y ciclina D1 mediante transferencia de Western con ERK1/2 como control de carga de proteínas. Las muestras de tumores se cortaron en trozos pequeños y se homogeneizaron en tampón RIPA (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, Igepal CA-630 al 1 %, 0,25% de desoxicolato de sodio y 0,1% de SDS) complementado con un cóctel inhibidor de proteasa (cOmplete, libre de EDTA, Roche Applied Science) y se lisó a 4 °C con agitación durante 10 minutos. Los lisados de la muestra se sometieron posteriormente a centrifugación (Centrifuge 5424R, Eppendorf) a 13000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. Se tomaron los sobrenadantes aclarados y se midió la concentración de proteínas mediante el ensayo de proteínas BCA (Thermo Scientific). Se cargaron aproximadamente 80 μg de proteína total por muestra en un gel con gradiente del 4-15 % (4-15 % de gel precolado Criterion TGX, Bio-Rad Laboratories) y se transfirieron a una membrana de PVDF (Bio-Rad Laboratories). Posteriormente se bloqueó la membrana con leche desnatada al 5 % en TBST (suero salino a base de Tris con Tween 20® al 0,1 %) durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se sondó con anticuerpo primario o bien

en leche desnatada al 5 % en TBST (para HIF-2α, dilución 1:500, NB100-122, Novus Biologicals) o en BSA al 5% (seroalbúmina bovina) en TBST (para ERK1/2 total (4695S) y ciclina D1 (2978S), ambos usan una dilución 1:1000. Cell Signaling Technology, Inc) durante una noche a 4 °C. Después, se lavó tres veces la membrana con TBST (intervalos de 15, 5 y 5 minutos) y luego se sondó con un anticuerpo secundario (IgG de burro anti-conejo Perox-AffiniPure (H+L), Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc) en leche desnatada al 5 % en TBST durante 1 hora a temperatura ambiente. La membrana se lavó tres veces con TBST y se incubó con el sustrato de transferencia de Western Pierce ECL 2 (Thermo Scientific). Se redujeron tanto los niveles de proteína HIF-2α como de ciclina D1 mediante el tratamiento con **compuesto 15** de forma dependiente de la dosis.

La figura 5 y la figura 6 muestran el nivel plasmático de VEGFA humano para animales tratados con vehículo, **compuesto 15** o **compuesto 163**, determinado mediante ensayo ELISA. El tratamiento tanto con el **compuesto 15** (figura 5) como con el **compuesto 163** (figura 6) dieron lugar a una reducción significativa de VEGFA humano en el plasma de ratones portadores de tumor de 786-O.

Ejemplo 352: Estudio de eficacia *In Vivo*

Estudio de eficacia para el **compuesto 15:** Se formularon el **compuesto 15** y Sutent® con etanol puro al 10 %, PEG400 al 30 %, 60% de agua que contenía metil celulosa al 0,5 % y Tween 80 ® al 0,5 %. Se inocularon aproximadamente $5x10^6$ células de carcinoma de células renales 786-O (ATCC® CRL-1932™) en PBS y Matrigel (1:1 en volumen) por vía subcutánea en el flanco derecho para ratones SCID/Biege de 6-7 semanas de edad para el desarrollo de tumores. Cuando los xenoinjertos alcanzaron unos 200 mm^3 de tamaño, se agrupó aleatoriamente a los ratones portadores de tumores en seis grupos (n=8) y se les trató mediante sonda oral con vehículo (BID), **compuesto 15** (3, 10, 30 y 100 mg/kg, BID) y Sutent (40 mg/kg, QD), respectivamente, durante 20 días. Los tamaños de los tumores se midieron dos veces por semana en dos dimensiones utilizando un calibre y el volumen se expresó en mm^3 usando la fórmula $V = 0,5 \times a \times b^2$, en donde a y b eran los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente.

Estudio de eficacia para el **compuesto 163:** Se siguió el mismo protocolo que para el **compuesto 15**, salvo por que se trató a todos los animales con **compuesto 163** (10 mg/kg BID) o vehículo durante 28 días.

Los estudios de eficacia demostraron que el tratamiento con el compuesto 15 (figura 7 y tabla 4) y el compuesto 163 (figura 8 y tabla 5) dieron lugar a una reducción estadísticamente significativa del tamaño tumoral para todos los grupos de tratamiento en este modelo de xenoinjerto de 786-O de carcinoma de células renales (todos los datos se presentan como media con el error estándar de la media (EEM). Para el análisis de datos se usó la prueba de t).

Tabla 4. **Compuesto 15** estudio de xenoinjerto de 786-O: Tamaños tumorales después de 20 días de dosificación

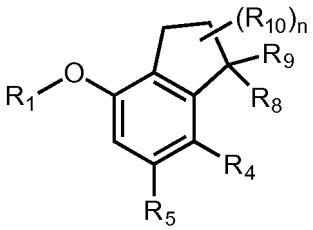
Grupos de tratamiento	Vehículo	**Compuesto 15**				Sutent
		3 mg/kg BID	10 mg/kg BID	30 mg/kg BID	100 mg/kg BID	40 mg/kg QD
Tamaño del tumor (mm^3) Media ± EEM	475,72 ± 31,85	136,29±15,77	45,36 ± 2,22	35,63 ± 2,26	37,11 ± 0,6	211,59±10,36

Tabla 5. **Compuesto 163** estudio de xenoinjerto de 786-O: Tamaños tumorales después de 28 días de dosificación

Grupos de tratamiento	Vehículo	**Compuesto 163** (10 mg/kg BID)
Tamaño del tumor (mm^3) Media ± EEM	855,7 ± 78,43	74,66 ± 7,08

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula III:



III,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

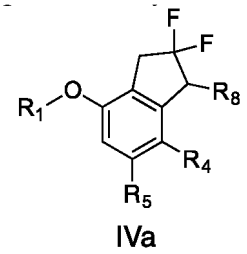
n es 1, 2, 3 o 4;
R_1 es fenilo o piridilo, en donde dichos fenilo o piridilo están sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 y ciano;
R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo;
R_5 es hidrógeno, halo o alquilo sin sustituir;
R_8 es hidrógeno, hidroxi, alquilamino sin sustituir, alcoxi sin sustituir o amino;
R_9 es hidrógeno, alquilo sin sustituir, alquenilo sin sustituir o alquinilo sin sustituir; o R_8 y R_9 juntos forman oxo u oxima; y
cada R_{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, hidroxi y alquilo sin sustituir; o dos R_{10} y el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sin sustituir o un heterocicloalquilo sin sustituir de 3 a 8 miembros.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_9 es hidrógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_{10} es flúor y n es 1, 2 o 3.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfinilo, sulfonamida, sulfonilo o sulfoximinilo; R_5 es hidrógeno; R_8 es hidroxi o amino y R_9 es hidrógeno.

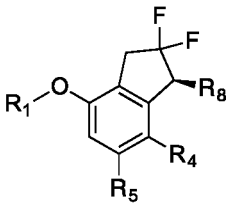
5. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la fórmula IVa:



IVa,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, representado por la fórmula Va:



Va,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo; y

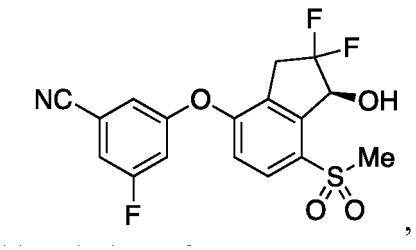
R_8 es hidroxi, alquilamino sin sustituir, alcoxi sin sustituir o amino.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 o 6, en donde R_8 es hidroxi o amino.

8. El compuesto de las reivindicaciones 5 o 6, en donde R_4 es ciano, fluoroalquilo, sulfonamida, sulfinilo, sulfonilo o sulfoximinilo; R_5 es hidrógeno y R_8 es hidroxi o amino.

9. El compuesto de la reivindicación 6, en donde el exceso enantiomérico de dicho compuesto es de al menos aproximadamente el 80 %.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es (*S*)-3-((2,2-difluoro-1-hidroxi-7-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo, representado por la fórmula:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL).

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento para el tratamiento de hemangioblastoma, feocromocitoma, tumor neuroendocrino pancreático o carcinoma de células renales.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento para el tratamiento del carcinoma de células renales.

15. El compuesto para el uso de la reivindicación 14, en donde dicho carcinoma de células renales es carcinoma de células renales de células claras.

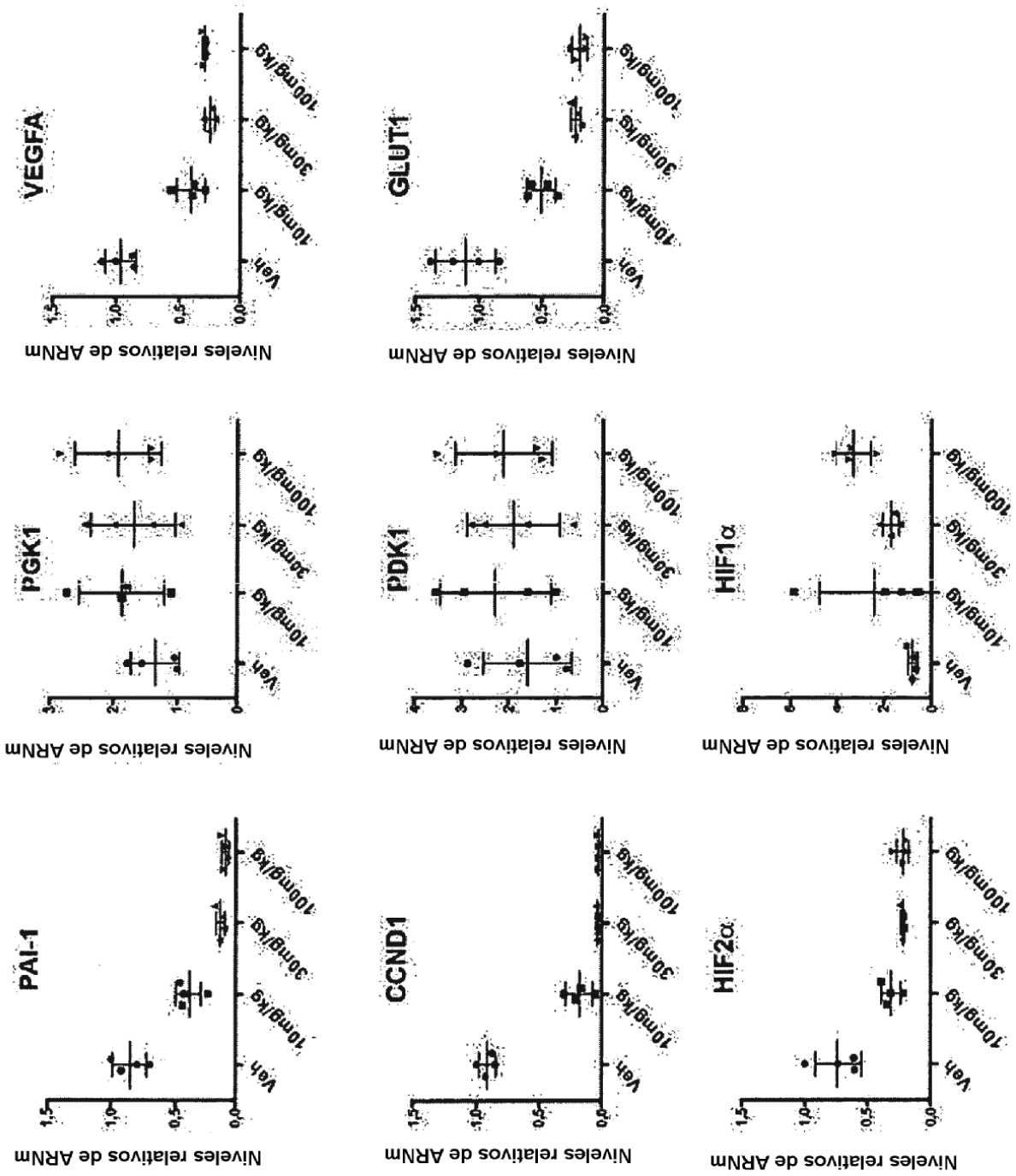

VEGFA
GLUT1
PGK1
PDK1
HIF1α
PAI-1
CCND1
HIF2α
Niveles relativos de ARNm
Veh
10mg/kg
30mg/kg
100mg/kg

FIG. 1

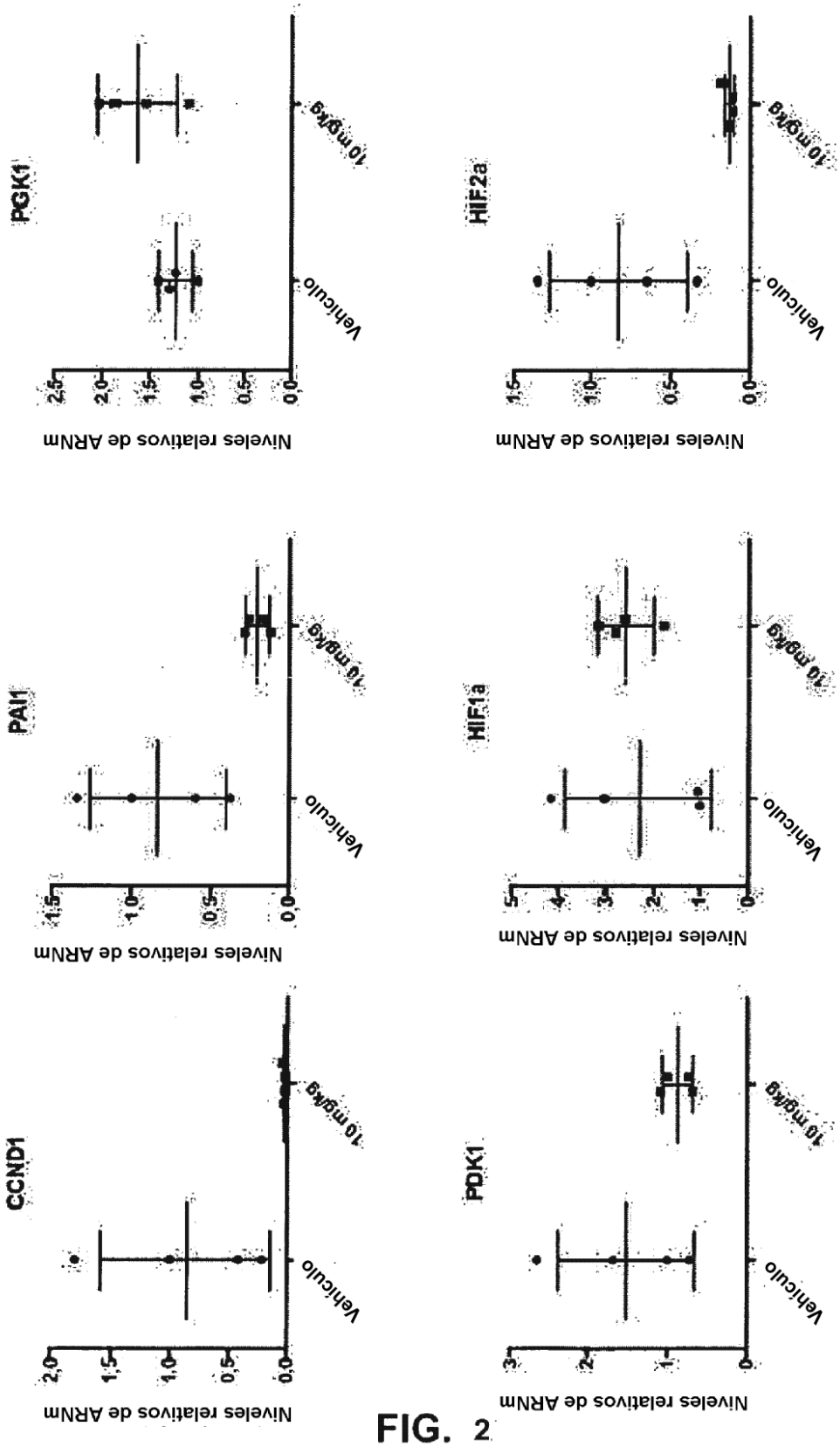

PGK1
HIF2a
PAI1
HIF1a
CCND1
PDK1
Vehículo
10 mg/kg
Niveles relativos de ARNm

FIG. 2

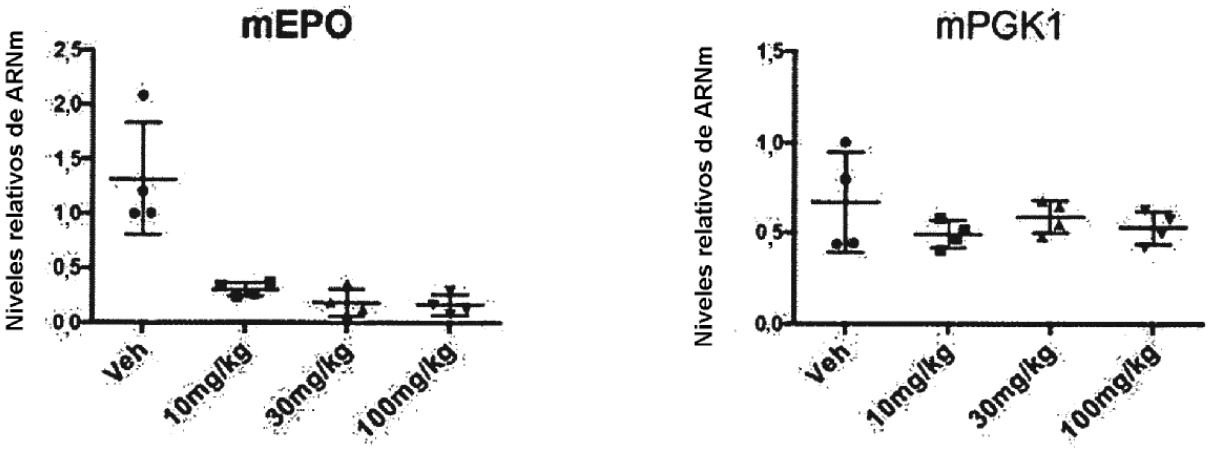

mEPO
Niveles relativos de ARNm
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
Veh
10mg/kg
30mg/kg
100mg/kg
mPGK1
Niveles relativos de ARNm
1,5
1,0
0,5
0,0
Veh
10mg/kg
30mg/kg
100mg/kg

FIG. 3

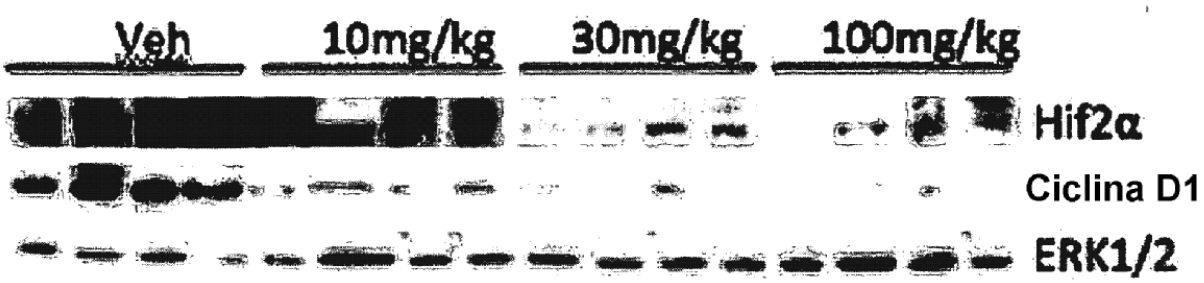


FIG. 4

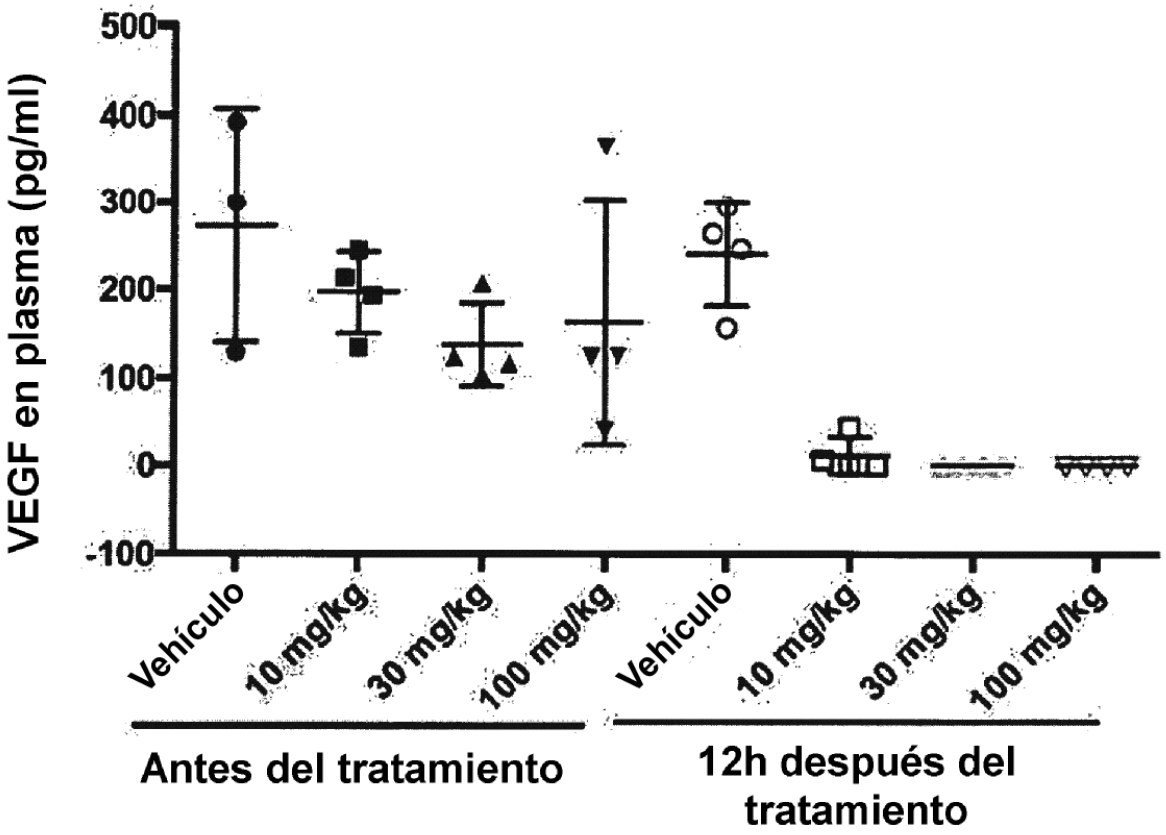

VEGF en plasma (pg/ml)
500
400
300
200
100
0
-100
Vehículo
10 mg/kg
30 mg/kg
100 mg/kg
Vehículo
10 mg/kg
30 mg/kg
100 mg/kg
Antes del tratamiento
12h después del tratamiento

FIG. 5

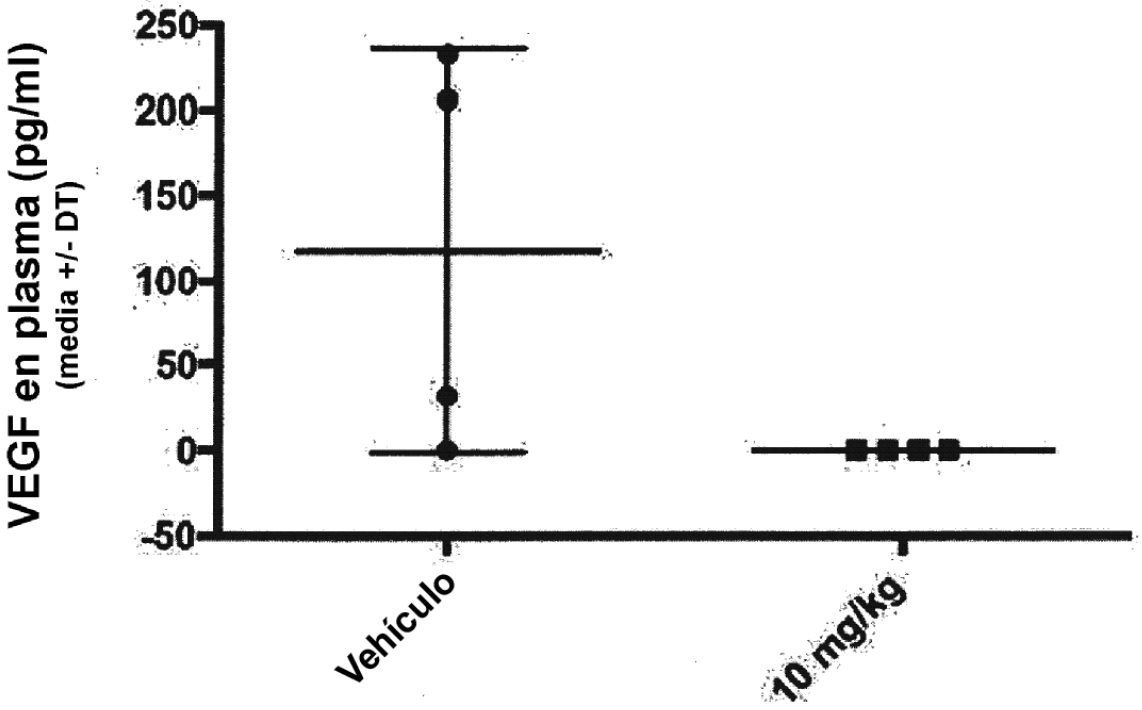

VEGF en plasma (pg/ml)
(media +/- DT)
250
200
150
100
50
0
-50
Vehículo
10 mg/kg

FIG. 6

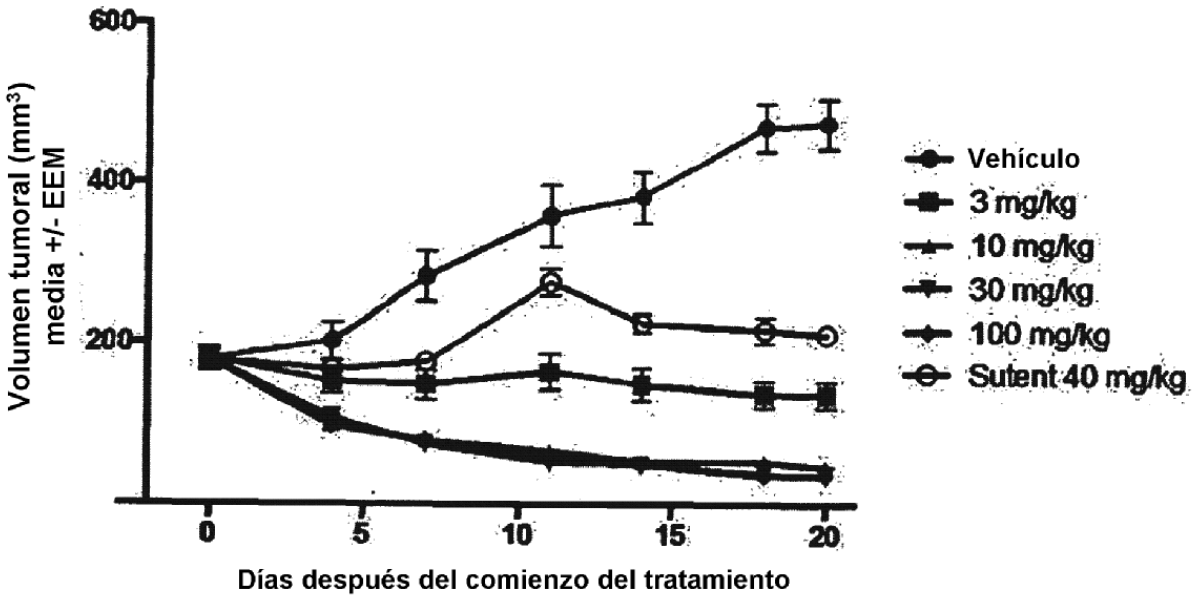

600
400
200
Volumen tumoral (mm³)
media +/- EEM
0
5
10
15
20
Días después del comienzo del tratamiento
Vehículo
3 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg
100 mg/kg
Sutent 40 mg/kg

FIG. 7

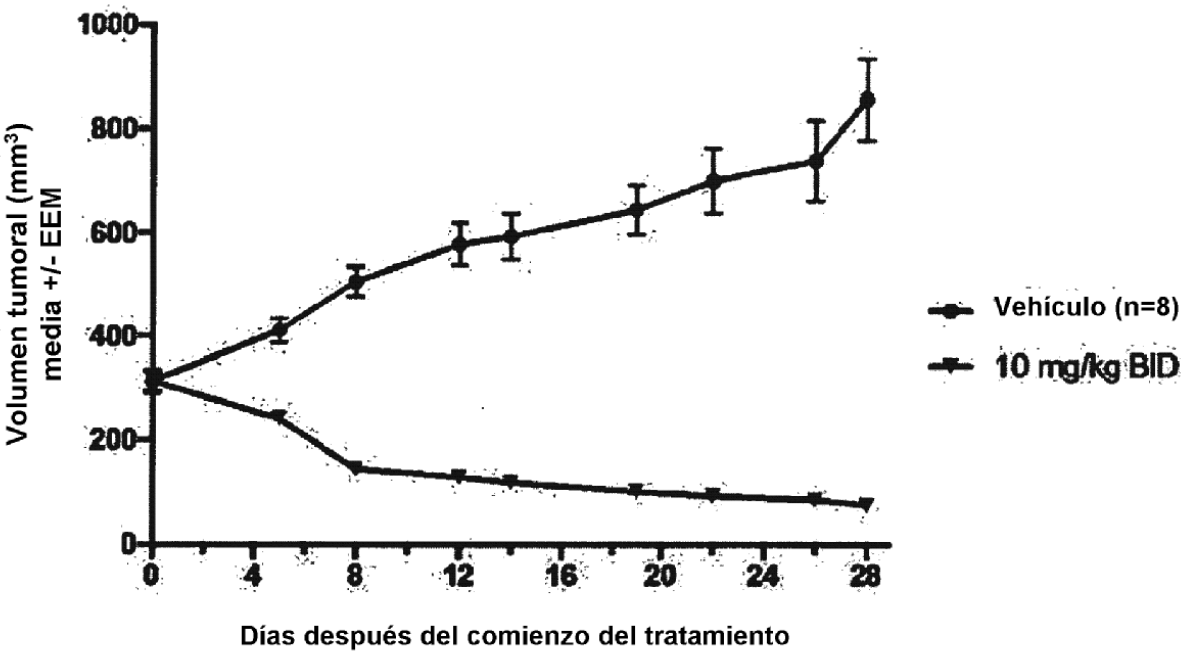

1000
800
600
400
200
0
Volumen tumoral (mm3)
media +/- EEM
0
4
8
12
16
20
24
28
Días después del comienzo del tratamiento
Vehículo (n=8)
10 mg/kg BID

FIG. 8