

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 780 928**

51 Int. Cl.:

C07D 491/107 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01) **C07D 491/20** (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 235/02 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011** **E 17150757 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2020** **EP 3176172**

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

30 Prioridad:

22.12.2010 US 201061425852 P

31.08.2011 US 201161529620 P

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

27.08.2020

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)

151 85 Södertälje , SE

72 Inventor/es:

CSJERNYIK, GABOR;

KARLSTRÖM, SOFIA;

KERS, ANNIKA;

KOLMODIN, KARIN;

NYLÖF, MARTIN;

ÖHBERG, LISELOTTE;

RAKOS, LASZLO;

SANDBERG, LARS;

SEHGELMEBLE, FERNANDO;

SÖDERMAN, PETER;

SWAHN, BRITT-MARIE y

VON BERG, STEFAN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 780 928 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de espiroimidazol y su uso como inhibidores de bace

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

ANTECEDENTES

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

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

Las placas amiloidogénicas y la angiopatía amiloide vascular también caracterizan los cerebros de los pacientes de trisomía 21 (síndrome Down), hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D) y otros trastornos neurodegenerativos. Las marañas neurofibrilares también ocurren en otros trastornos neurodegenerativos, incluidos los trastornos que inducen la demencia (Varghese, J., et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 4625-4630). Los depósitos β -amiloides son predominantemente una acumulación de péptido $A\beta$, que a su vez es un producto de la proteólisis de la proteína precursora de amiloide (APP). Más específicamente, el péptido $A\beta$ resulta de la escisión de APP en el terminal C mediante una o más γ -secretasas, y en el terminal N mediante la enzima β -secretasa (BACE), también conocida como aspartil proteasa o Asp2 o enzima de escisión APP de sitio Beta (BACE), como parte de la vía β -amiloidogénica.

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

Por lo tanto, los fármacos que reducen o bloquean la actividad de BACE deberían reducir los niveles de $A\beta$ y los niveles de fragmentos de $A\beta$ en el cerebro o en otro lugar en el que se depositen $A\beta$ o sus fragmentos, y de esta forma reduzcan la formación de placas amiloides y el avance de AD u otras enfermedades que implican la acumulación de $A\beta$ o sus fragmentos. Por ende, BACE es un candidato importante para el desarrollo de fármacos como tratamiento y/o

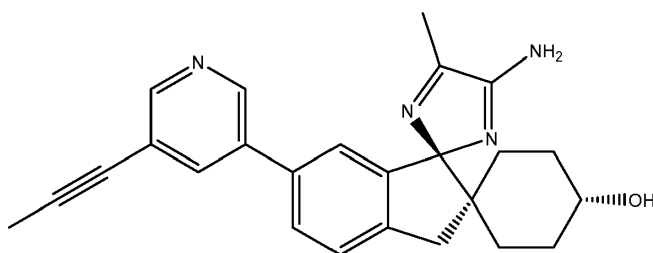
profilaxis de las patologías relacionadas con A β , como síndrome de Down, angiopatía β -amiloide como, a modo no taxativo, angiopatía amiloide cerebral o hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con el deterioro cognitivo como, a modo no taxativo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), mal de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con mal de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como mal de Alzheimer o demencia, incluida demencia de origen vascular y degenerativo mixto, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con mal de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

Por lo tanto, sería útil inhibir la acumulación de A β y sus porciones mediante la inhibición de BACE a través de inhibidores como los compuestos que se proporcionan en la presente.

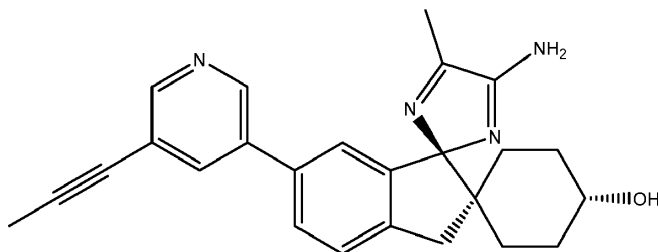
El potencial terapéutico de inhibir la acumulación de A β ha impulsado a varios grupos a aislar y caracterizar las enzimas secretasas e identificar sus posibles inhibidores, como se discute en WO2010/105179 A2 y WO2008/076043 A1.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En ciertas realizaciones de la presente invención, se proporciona un compuesto que es (1r,1'R,4R)-4"-amino-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4-ol:

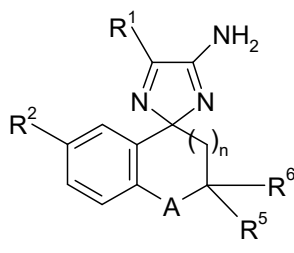


La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se puede proporcionar para uso como medicamento.

El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se puede proporcionar para uso en un método para tratar o prevenir una patología relacionada con A β que es: síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con el deterioro cognitivo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), mal de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con el mal de Alzheimer, neurodegeneración asociada con el mal de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con el mal de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se puede proporcionar para uso en un método para tratar o prevenir el mal de Alzheimer. El uso anterior puede ser en combinación con al menos un agente de mejora cognitiva, un agente de mejora de la memoria o un inhibidor de la colina esterasa.

La presente divulgación incluye compuestos de conformidad con la fórmula (I):



(I)

donde

A es -O- o -CH₂-;

n es 0 o 1;

5 R¹ es alquiloC₁-₆ o haloalquiloC₁-₆;

R² es hidrógeno, alquilC₀-₆arilo, alquilC₀-₆heteroarilo, alquiniloC₂-₆, alqueniloC₂-₆, alquiloC₁-₆, halógeno, ciano, haloalquiloC₁-₆, NHC(O)R⁹ u OR⁸, donde dicho alquilC₀-₆arilo, alquilC₀-₆heteroarilo, alquiniloC₂-₆, alqueniloC₂-₆, alquiloC₁-₆, o haloalquiloC₁-₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁷;

10 R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, heterociclilo, cicloalquiloC₃-₆, arilo, heteroarilo o alquiloC₁-₆, donde dicho heterociclilo, cicloalquiloC₃-₆, arilo, heteroarilo o alquiloC₁-₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquiloC₁-₆, haloalquiloC₁-₆, ciano, u OR⁸;

15 o R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo B, que es un anillo monocíclico cicloalquilo o heterociclilo de 3-14 miembros, o un anillo bicíclico cicloalquilo o heterociclilo de 9-14 miembros; y donde el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, alquiloC₁-₆, haloalquiloC₁-₆, ciano, u OR⁸; y el anillo B está opcionalmente fusionado con un arilo o heteroarilo para formar un sistema bi- o policíclico;

20 R⁷ es independientemente alquiloC₁-₆, halógeno, ciano, alquilC₀-₆cicloalquiloC₃-₆, haloalquiloC₁-₆, OalquiloC₁-₆, OhaloalquiloC₁-₆, alquiniloC₂-₆ o alqueniloC₂-₆, donde dicho alquiloC₁-₆, alquilC₀-₆cicloalquiloC₃-₆, haloalquiloC₁-₆, OalquiloC₁-₆, OhaloalquiloC₁-₆, alquiniloC₂-₆ o alqueniloC₂-₆ está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, alquiloC₁-₆, haloalquiloC₁-₆, OalquiloC₁-₆ y OhaloalquiloC₁-₆;

R⁸ es independientemente hidrógeno, alquiloC₁-₆, alquiniloC₂-₆, haloalquiloC₁-₆, arilo o heteroarilo; donde dicho alquiloC₁-₆, haloalquiloC₁-₆, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con un grupo que se selecciona de halógeno, ciano y alquiloC₁-₆;

25 R⁹ es un heteroarilo; donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, OR⁸, haloalquiloC₁-₆ o alquiloC₁-₆;

como base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En una realización de la presente divulgación, A es -CH₂-.

En una realización de la presente divulgación, n es 0,

30 En una realización de la presente divulgación, R¹ es alquiloC₁-₃. En otra realización de la divulgación, R¹ es metilo o etilo. En otra realización, R¹ es metilo.

En una realización de la presente divulgación, R² es arilo, heteroarilo, alquiniloC₂-₆, halógeno, NHC(O)R⁹ u OR⁸, donde dicho arilo, heteroarilo o alquiniloC₂-₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁷. En otra realización de la presente divulgación, R² es arilo, heteroarilo, alquiniloC₂-₆ u OR⁸, donde dicho arilo, heteroarilo o alquiniloC₂-₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁷.

35 En una realización de la presente divulgación, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o heterociclilo donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquiloC₁-₆ u OR⁸.

40 En una realización de la presente divulgación, R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo B, que es un anillo monocíclico cicloalquilo o heterociclilo de 3-14 miembros, o un anillo bicíclico cicloalquilo o heterociclilo de 9-14 miembros; y donde el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, alquiloC₁-₆ u OR⁸; y el anillo B está opcionalmente fusionado con un arilo o heteroarilo para formar un sistema bi- o policíclico.

En otra realización de la divulgación, R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo B, que es un anillo monocíclico cicloalquilo de 3-14 miembros; y donde el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, alquiloC₁₋₆ u OR⁸. En otra realización, R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman un anillo ciclohexilo, que está sustituido con OR⁸.

- 5 En una realización de la presente divulgación, R⁷ es independientemente alquiloC₁₋₆, halógeno, ciano, alquilC₀₋₆cicloalquiloC₃₋₆, haloalquiloC₁₋₆, OalquiloC₁₋₆ o alquiniloC₂₋₆, donde dicho alquiloC₁₋₆, alquilC₀₋₆cicloalquiloC₃₋₆, haloalquiloC₁₋₆, OalquiloC₁₋₆, o alquiniloC₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, OalquiloC₁₋₆ y OhaloalquiloC₁₋₆. En otra realización de la presente divulgación, R⁷ es halógeno, ciano, alquilC₀₋₆cicloalquiloC₃₋₆, haloalquiloC₁₋₆, OalquiloC₁₋₆ o alquiniloC₂₋₆,
10 donde dicho alquilC₀₋₆cicloalquiloC₃₋₆, haloalquiloC₁₋₆, OalquiloC₁₋₆, o alquiniloC₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de OalquiloC₁₋₆ y OhaloalquiloC₁₋₆.

En una realización de la presente divulgación, R⁸ es independientemente alquiloC₁₋₆, alquiniloC₂₋₆ o haloalquiloC₁₋₆. En otra realización de la presente divulgación, R⁸ es independientemente alquiloC₁₋₆ o haloalquiloC₁₋₆.

- 15 En una realización de la presente divulgación, R⁹ es heteroarilo; donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, OR⁸, haloalquiloC₁₋₆ o alquiloC₁₋₆.

En una realización de la presente divulgación,

A es -O- o -CH₂-;

n es 0 o 1;

R¹ es alquiloC₁₋₆;

- 20 R² es alquilC₀₋₆arilo, alquilC₀₋₆heteroarilo, alquiniloC₂₋₆, halógeno, NHC(O)R⁹ u OR⁸; donde dicho alquilC₀₋₆arilo, alquilC₀₋₆heteroarilo o alquiniloC₂₋₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁷;

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o heterociclilo, donde dicho heterociclilo, está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, ciano u OR⁸;

- 25 o R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo B, que es un anillo monocíclico cicloalquilo o heterociclilo de 3-14 miembros, o un anillo bicíclico cicloalquilo o heterociclilo de 9-14 miembros; y donde el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, alquiloC₁₋₆ u OR⁸; y el anillo B está opcionalmente fusionado con un arilo o heteroarilo para formar un sistema bi- o policíclico;

- 30 R⁷ es independientemente alquiloC₁₋₆, halógeno, ciano, alquilC₀₋₆cicloalquiloC₃₋₆, haloalquiloC₁₋₆, OalquiloC₁₋₆ o alquiniloC₂₋₆, donde dicho alquiloC₁₋₆, alquilC₀₋₆cicloalquiloC₃₋₆, haloalquiloC₁₋₆, OalquiloC₁₋₆ o alquiniloC₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, OalquiloC₁₋₆ y OhaloalquiloC₁₋₆;

R⁸ es independientemente alquiloC₁₋₆, alquiniloC₂₋₆ o haloalquiloC₁₋₆; donde dicho alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con un grupo que se selecciona de halógeno, ciano, o alquiloC₁₋₆;

- 35 R⁹ es heteroarilo, donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, OR⁸, haloalquiloC₁₋₆ o alquiloC₁₋₆.

En una realización de la presente divulgación,

A es -O- o -CH₂-;

n es 0 o 1;

- 40 R¹ es alquiloC₁₋₃;

R² es arilo, heteroarilo, alquiniloC₂₋₆, halógeno, NHC(O)R⁹ u OR⁸, donde dicho arilo, heteroarilo o alquiniloC₂₋₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁷;

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o heterociclilo, donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquiloC₁₋₆;

- 45 o R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo B, que es un anillo monocíclico cicloalquilo o heterociclilo de 3-14 miembros, o un anillo bicíclico cicloalquilo o heterociclilo de 9-14 miembros; y donde el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, alquiloC₁₋₆ u OR⁸; y el anillo B está opcionalmente fusionado con un arilo o heteroarilo para formar un sistema bicíclico;

R⁷ es independientemente alquiloC₁₋₆, halógeno, ciano, alquilC₀₋₆cicloalquiloC₃₋₆, haloalquiloC₁₋₆, OalquiloC₁₋₆ o alquiniloC₂₋₆, donde dicho alquiloC₁₋₆, alquilC₀₋₆cicloalquiloC₃₋₆, haloalquiloC₁₋₆, OalquiloC₁₋₆ o alquiniloC₂₋₆, está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, OalquiloC₁₋₆ y OhaloalquiloC₁₋₆;

- 5 R⁸ es independientemente alquiloC₁₋₆, alquiniloC₂₋₆ o haloalquiloC₁₋₆; donde dicho alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con un grupo que se selecciona de halógeno, ciano o alquiloC₁₋₆; y

R⁹ es heteroarilo, donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, OR⁸, haloalquiloC₁₋₆ o alquiloC₁₋₆.

En una realización de la presente divulgación,

- 10 A es -CH₂-;

n es 0;

R¹ es metilo o etilo;

R² es arilo, heteroarilo o alquiniloC₂₋₆, donde dicho arilo, heteroarilo o alquiniloC₂₋₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁷;

- 15 R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman un anillo ciclohexilo, que está sustituido con OR⁸;

R⁷ es independientemente alquiloC₁₋₃, halógeno, ciano o alquiniloC₂₋₆;

R⁸ es alquiloC₁₋₃.

En una realización de la presente divulgación,

A es -CH₂-;

- 20 n es 0;

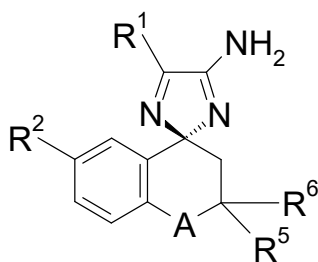
R¹ es metilo o etilo;

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

R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman un anillo ciclohexilo, que está sustituido con metoxi;

R⁷ es independientemente cloro, fluoro, ciano o prop-1-in-1-ilo.

- 25 En una realización, la presente divulgación incluye el compuesto de fórmula (I) que tiene la siguiente configuración:



En otra realización, la presente divulgación incluye un compuesto de fórmula (I) que se selecciona del grupo que consiste en:

- 6-(3,5-diclorofenil)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina;
- 30 • 6-(5-cloropiridin-3-il)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina;
- 6-(3,5-difluorofenil)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina;
- 6-(3,5-dimetilfenil)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina;
- 6-(2,5-dimetoxifenil)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina;
- 6-(2,3-difluorofenil)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina;
- 35 • 3-(4"-amino-5"-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-clorobenzonitrilo;

- 6'-(ciclobutilmetoxi)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 6-(2,5-dimetilfenil)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina;
- 6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina;
- 6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina;
- 5 • 6-(2-metoxi-5-metilfenil)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina;
- 6-(2-fluoro-5-metilfenil)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina;
- 6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina;
- N-(4'-amino-5'-metil-espiro[cromano-4,2'-imidazol]-6-il)-5-cloro-piridina-2-carboxamida;
- N-(4'-amino-5'-metil-espiro[cromano-4,2'-imidazol]-6-il)-5-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida;
- 10 • N-(4'-amino-5'-metil-espiro[cromano-4,2'-imidazol]-6-il)-5-but-2-inoxi-piridina-2-carboxamida;
- N-(4'-amino-5'-metil-espiro[cromano-4,2'-imidazol]-6-il)-5-but-2-inoxi-pirazina-2-carboxamida;
- N-(4'-amino-5'-metil-espiro[cromano-4,2'-imidazol]-6-il)-5-metil-tiofeno-2-carboxamida;
- N-(4'-amino-5'-metil-espiro[cromano-4,2'-imidazol]-6-il)-3,5-dicloro-piridina-2-carboxamida;
- 6'-bromo-4-(difluorometoxi)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 15 • 6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 4-metoxi-5"-metil-6'-[4-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 5-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6-il)benceno-1,3-dicarbonitrilo;
- 3-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6-il)-5-clorobenzonitrilo;
- 20 • 6'-(5-cloropiridin-3-il)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 5-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6-il)-2-fluorobenzonitrilo;
- 6'-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-(ciclopropiletinil)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 25 • N-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6-il)-5-bromopirimidina-2-carboxamida;
- N-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6-il)-5-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida;
- N-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6-il)-5-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-carboxamida;
- 30 • N-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6-il)-3,5-dicloropiridina-2-carboxamida;
- N-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6-il)-5-cloropiridina-2-carboxamida;
- 35 • 4-metoxi-5"-metil-6'-(2-metilpropoxi)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 4-metoxi-5"-metil-6'-(3,3,3-trifluoropropoxi)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-(3-fluoropropoxi)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-bromo-5-metil-2",3",5",6"-tetrahidro-3'H-diespiro[imidazol-2,1'-indeno-2',4"-piran]-4-amina;
- 6'-(3-clorofenil)-5-metil-2",3",5",6"-tetrahidro-3'H-diespiro[imidazol-2,1'-indeno-2',4"-piran]-4-amina;

- 6'-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metil-2",3",5",6"-tetrahidro-3'H-diespiro[imidazol-2,1'-indeno-2',4"-piran]-4-amina;
- 6'-bromo-4,4-difluoro-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-(5-cloropiridin-3-il)-4,4-difluoro-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 5 • N-(4"-amino-4,4-difluoro-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-cloropiridina-2-carboxamida;
- 5'-bromo-4-metoxi-5"-metildiespiro[ciclohexano-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amina;
- 5'-(3-clorofenil)-4-metoxi-5"-metildiespiro[ciclohexano-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-bromo-5-metil-5",6"-dihidro-4"H-diespiro[imidazol-2,4'-cromeno-2',3"-piran]-4-amina;
- 6'-(3-clorofenil)-5-metil-5",6"-dihidro-4"H-diespiro[imidazol-2,4'-cromeno-2',3"-piran]-4-amina;
- 10 • 6'-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-metil-5",6"-dihidro-4"H-diespiro[imidazol-2,4'-cromeno-2',3"-piran]-4-amina;
- 6-bromo-5'-metil-2-tetrahidropiran-3-il-espiro[cromano-4,2'-imidazol]-4'-amina;
- 6-(3-clorofenil)-5'-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,2'-imidazol]-4'-amina;
- 6-bromo-2-(2,2-dimetiltetrahidropiran-4-il)-5'-metil-espiro[cromano-4,2'-imidazol]-4'-amina;
- 6-(3-clorofenil)-2-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-5'-metil-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,2'-imidazol]-4'-amina;
- 15 • N-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-cloro-3-metilpiridina-2-carboxamida;
- N-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
- 4-metoxi-5"-metil-6'-[2-(prop-1-in-1-il)piridin-4-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina
- 20 • 4-metoxi-5"-metil-6'-[3-(prop-1-in-1-il)fenil]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-(5-bromopiridin-3-il)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 4,4-difluoro-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 5'-(5-cloropiridin-3-il)-4-metoxi-5"-metildiespiro[ciclohexano-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amina;
- 4-metoxi-5"-metil-5'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]diespiro[ciclohexano-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amina;
- 25 • 7'-bromo-5-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[imidazol-2,1'-naftalen]-4-amina;
- 7'-(5-cloropiridin-3-il)-5-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[imidazol-2,1'-naftalen]-4-amina;
- 5-metil-7'-(5-(prop-1-inil)piridin-3-il)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[imidazol-2,1'-naftalen]-4-amina;
- 6'-bromo-5"-metil-3'H-diespiro[ciclobutano-1, 2'-indeno-1', 2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-(5-cloropiridin-3-il)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclobutano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 30 • 5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclobutano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-(ciclopropiletinil)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclobutano-1, 2'-indeno-1', 2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-(3, 3-dimetilbut-1-in-1-il)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclobutano-1, 2'-indeno-1', 2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-(5-cloro-2-metilpiridin-3-il)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 35 • 4-metoxi-5"-metil-6'-[4-metil-5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-bromo-5"-etil-4-metoxi-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-(5-cloropiridin-3-il)-5"-etil-4-metoxi-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 5"-etil-4-metoxi-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-

- 1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 5-(4"-amino-5"-etil-4-metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)piridina-3-carbonitrilo;
- 3-(4"-amino-5"-etil-4-metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)benzonitrilo;
- 6'-[5-(but-1-in-1-il)piridin-3-il]-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 5 • 4"-amino-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4-ol;
- 3-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-metilbenzonitrilo;
- 3-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-fluorobenzonitrilo;
- 6'-bromo-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclopropano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 3-(4"-amino-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclopropano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-clorobenzonitrilo;
- 10 • 4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-carbonitrilo;
- 4-metoxi-6'-[3-(metoximetil)fenil]-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-[3-fluoro-5-(metoximetil)fenil]-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 4-metoxi-5"-metil-6'-[5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-3-il]-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 15 • 4-metoxi-5"-metil-6'-(5-metilpiridin-3-il)-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 3-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 3-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-(difluorometil)benzonitrilo;
- 5-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-2-fluoro-3-metoxibenzonitrilo;
- 20 • 6'-(3,5-difluorofenil)-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 4-metoxi-5"-metil-6'-fenil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 3-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-metoxibenzonitrilo;
- 3-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-bromobenzonitrilo;
- 25 • 3-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-etilbenzonitrilo;
- 3-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-(metoximetil)benzonitrilo;
- 6'-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-(2,5-difluorofenil)-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 5-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-3-cloro-2-fluorobenzonitrilo;
- 30 • 6'-(2,3-difluorofenil)-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 3-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-4-fluorobenzonitrilo;
- 6'-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 6'-(2,3-diclorofenil)-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
- 3-(4"-amino-4-(difluorometoxi)-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-fluorobenzonitrilo;
- 35 • 3-(4"-amino-4-(difluorometoxi)-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-metoxibenzonitrilo;
- 4-(difluorometoxi)-5"-metil-6'-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;

- 3-(4"-amino-4-(difluorometoxi)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-clorobenzonitrilo;
 - 4-(difluorometoxi)-6'-(3,5-difluorofenil)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 5-(4"-amino-4-(difluorometoxi)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-2-fluoro-3-metoxibenzonitrilo;
 - 5 • 4-metoxi-4,5"-dimetil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 6'-(ciclobutiletinil)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 4-metoxi-5"-metil-6'-(3-metilbut-1-in-1-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 4-metoxi-5"-metil-6'-[5-[(²H₃)prop-1-in-1-il]piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 3-(4"-amino-5"-metil-4-oxodiespiro[ciclohexano-1,2'-[1H]indeno-1'(3'H),2"-[2H]imidazol]-6'-il)-5-fluorobenzonitrilo;
 - 10 • 4-metoxi-5"-metil-6'-(3-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 6'-bromo-5"-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 3-(4"-amino-5"-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-fluorobenzonitrilo;
 - 6'-(5-cloropiridin-3-il)-5"-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 6'-[5-(difluorometil)piridin-3-il]-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 15 • 4-metoxi-5"-metil-6'-(3-metil-1H-indol-5-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 5"-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 6'-[2-cloro-3-(prop-1-in-1-il)fenil]-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 6'-bromo-5"-metil-4-(trifluorometil)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 20 • 5-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-2-fluoro-3-(metoximetil)benzonitrilo;
 - 6'-bromo-4-(difluorometil)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 6'-(5-cloropiridin-3-il)-4-(difluorometil)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 6'-bromo-4-etoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 4-etoxi-5"-metil-6'-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 25 • 3-(4"-amino-4-etoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-fluorobenzonitrilo;
 - 6'-(5-cloropiridin-3-il)-4-etoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 3-(4"-amino-4-etoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-(difluorometil)benzonitrilo; y
 - 4-etoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquier compuesto anterior.
- 30 En otra realización, la presente divulgación incluye un compuesto de fórmula (I) que se selecciona del grupo que consiste en:
- 4-metoxi-5"-metil-6'-(5-prop-1-in-1-ilpiridin-3-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 3-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-clorobenzonitrilo; y
 - 4-metoxi-5"-metil-6'-(2-metilpropoxi)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina,
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquier compuesto anterior.
- En otra realización, la presente divulgación incluye un compuesto de fórmula (I) que se selecciona del grupo que consiste en:
- (1r,4r)-4-metoxi-5"-metil-6'-(5-prop-1-in-1-ilpiridin-3-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;

- 3-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-clorobenzonitrilo; y
 - (1r,4r)-4-metoxi-5"-metil-6'-(2-metilpropoxi)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquier compuesto anterior.

En otra realización, la divulgación incluye a un compuesto de fórmula (I) que se selecciona del grupo que consiste en:

- 5
- (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina;
 - 3-[(1r,1'R,4R)-4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-clorobenzonitrilo; y
 - (1r,4r)-4-metoxi-5"-metil-6'-(2-metilpropoxi)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Isómero 1);
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquier compuesto anterior.

En otra realización, la divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con la condición de que cualquiera de los ejemplos específicos se reivindican individualmente.

- 15
- De esta forma, en una realización adicional la divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con la condición de que el compuesto no sea 4-metoxi-5"-metil-6'-(5-prop-1-in-1-ilpiridin-3-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina.

En otra realización adicional la divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con la condición de que el compuesto no sea 3-(4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-clorobenzonitrilo.

- 20
- En otra realización adicional la divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con la condición de que el compuesto no sea 4-metoxi-5"-metil-6'-(2-metilpropoxi)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de los compuestos de la presente invención al igual que una sal de los mismos. Las sales para uso en composiciones farmacéuticas serán las sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción del compuesto reivindicado en la presente.

- 25
- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de un profármaco que se degrada en el cuerpo humano o animal para proporcionar un compuesto como se reivindica en la presente. Los ejemplos de profármacos incluyen los ésteres hidrolizables *in vivo* del compuesto como se reivindica en la presente. Un éster hidrolizable (o escindible) *in vivo* del compuesto como se reivindica en la presente que contiene un grupo carboxi o hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol principal. En la técnica se conocen diversas formas de profármacos.
- 30

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

- 35
- Una variedad de compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente divulgación tiene en cuenta a todos estos compuestos, incluidos los tautómeros, los isómeros *cis* y *trans*, los enantiómeros *R* y *S*, diastereoisómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, sus mezclas racémicas y otras mezclas de estos, que están incluidos en el alcance de esta divulgación. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétrico adicionales en el sustituyente, como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, al igual que sus mezclas, están incluidos en esta divulgación. Los compuestos descritos en la presente pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente divulgación que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. También se sabe en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, como mediante resolución de las formas racémicas, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o síntesis utilizando reactivos ópticamente activos. Cuando sea necesario, la separación del material racémico puede realizarse mediante métodos conocidos en la técnica. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N, y similares, también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente divulgación. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente divulgación se describen y pueden aislarse como mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Están incluidas todas las formas quirales, diastereoisoméricas, racémicas y geométricas de todo tipo de una estructura quiral, a menos que se indique la estereoquímica o forma isomérica específica.
- 40
- 45

- 50
- Cuando una unión con un sustituyente reticula un enlace que conecta dos átomos en un anillo, este sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se menciona sin indicar el átomo por el que se une este sustituyente al resto del compuesto de una fórmula determinada, este sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en ese sustituyente. Es posible realizar combinaciones de sustituyentes, posiciones de sustituyentes y/o variables solo si estas combinaciones dan lugar a compuestos estables.

Como se utiliza en la presente solicitud, el término "opcionalmente sustituido" significa que la sustitución es opcional y, por ende, es posible que el átomo o fracción designados no estén sustituidos.

5 Como se utiliza en la presente, "alquilo", utilizado solo o como sufijo o prefijo, tiene la finalidad de incluir los grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena recta y ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono o si se proporciona un número específico de átomos de carbono se tendrá en mente ese número específico. Por ejemplo "alquilo_{C₀₋₆}" se refiere a alquilo que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo. En el caso en que un subíndice es un entero 0 (cero) el grupo al que se refiere el subíndice indica que el grupo puede estar ausente, es decir que existe una unión directa entre los grupos.

10 Como se utiliza en la presente, "alquenilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo tiene la finalidad de incluir los grupos hidrocarburo alifáticos que contienen olefina o alquilo de cadena recta y ramificada que tienen 2 a 12 átomos de carbono o si se proporciona un número específico de átomos de carbono se tendrá en mente ese número específico. Por ejemplo, "alquenilo_{C₂₋₆}" se refiere a alquenilo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquenilo incluyen, a modo no taxativo, vinilo, alilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbut-2-enilo, 3-metilbut-1-enilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo y 4-hexenilo.

Como se utiliza en la presente, "alquinilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo tiene la finalidad de incluir grupos hidrocarburo alifáticos que contienen olefina o alquinilo de cadena recta y ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono o si se proporciona un número específico de átomos de carbono se tendrá en mente ese número específico. Por ejemplo etinilo, propinilo (por ejemplo, l-propinilo, 2-propinilo), 3-butinilo, pentinilo, hexinilo y l-metilpent-2-inilo.

20 Como se utiliza en la presente, "aromático" se refiere a grupos hidrocarbonilo que tienen uno o más anillos de carbono insaturados que tienen caracteres aromáticos, (por ejemplo, $4n + 2$ electrones deslocalizados) y comprenden hasta 14 átomos de carbono. Además, "heteroaromático" se refiere a grupos que tienen uno o más anillos insaturados que contienen carbono y uno o más heteroátomos como nitrógeno, oxígeno o azufre que tienen carácter aromático (por ejemplo, $4n + 2$ electrones deslocalizados).

25 Como se utiliza en la presente, el término "arilo" se refiere a una estructura de anillo aromático formado por aproximadamente 5 a 14 átomos de carbono. Las estructuras de anillo que contienen 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono serían grupos aromáticos de anillo único, por ejemplo, fenilo. Las estructuras de anillo 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 serían policíclicas, por ejemplo naftilo. El anillo aromático puede sustituirse en una o más posiciones en el anillo con los sustituyentes que se describen anteriormente. El término "arilo" también incluye sistemas de anillo policíclico que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son compartidos por dos anillos adjuntos (los anillos son "anillos fusionados") donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclos. Los ejemplos de anillos policíclicos incluyen, a modo no taxativo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina y 2,3-dihidro-1-benzofurán.

35 Como se utilizan en la presente, los términos "cicloalquilo" o "carbociclilo" incluyen grupos de anillo saturado, que tienen el número específico de átomos de carbono. Estos pueden incluir sistemas policíclicos fusionados o en puente. Los cicloalquilos tienen de 3 a 14 átomos de carbono en su estructura de anillo. En una realización, los cicloalquilos tienen 3, 4, 5 o 6 carbonos en la estructura del anillo. Por ejemplo, "cicloalquilo_{C₃₋₆}" se refiere a grupos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

40 Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquenilo" tiene la finalidad de incluir grupos de anillos insaturados, que tienen el número indicado de átomos de carbono. Estos pueden incluir sistemas policíclicos fusionados o en puente. Los cicloalquenilos pueden tener 3 a 10 átomos de carbono en su estructura de anillo. En una realización, los cicloalquenilos tienen 3, 4, 5 o 6 carbonos en la estructura del anillo. Por ejemplo, "cicloalquenilo_{C₃₋₆}" se refiere a grupos como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo.

Como se utiliza en la presente, "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

45 "Contraión" se utiliza para representar una especie pequeña con carga positiva o negativa como cloro, bromo, hidróxido, acetato, sulfato, tosilato, bencenosulfonato, amonio, ión de litio y ión de sodio y similares.

50 Como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" o "heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado (a menos que se indique lo contrario) que contiene 3 a 20 átomos de los que 1, 2, 3, 4 o 5 átomos en el anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, que pueden, a menos que se indique lo contrario, estar unidos a carbono o nitrógeno, donde un grupo $-CH_2-$ puede estar opcionalmente sustituido por un $-C(O)-$; y donde, a menos que se indique lo contrario, un átomo de nitrógeno o azufre en el anillo se oxida opcionalmente para formar el N-óxido o S-óxido o un nitrógeno en el anillo está opcionalmente cuaternizado; donde un anillo $-NH$ está opcionalmente sustituido con acetilo, formilo, metilo o mesilo; y un anillo está opcionalmente sustituido con uno o más halo. Se entiende que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclilo supera 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes recíprocamente. Si dicho grupo heterociclilo es bi o tricíclico, entonces al menos uno de los anillos puede ser opcionalmente un anillo heteroaromático o aromático ring siempre que al menos uno de los anillos no sea heteroaromático. Si dicho grupo heterociclilo es monocíclico, entonces no debe ser aromático. Los ejemplos de heterociclos incluyen, a modo no taxativo, piperidinilo, N-acetilpiperidinilo, N-

metilpiperidinilo, *N*-formilpiperazinilo, *N*-mesilpiperazinilo, homopiperazinilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, morfolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolinilo, tetrahidropirano, dihidro-2*H*-pirano, tetrahydrofuranilo, tetrahydro-tiopirano, 1-óxido de tetrahydro-tiopirano, 1,1-dióxido de tetrahydro-tiopirano, 1*H*-piridin-2-ona y 2,5-dioximidazolidinilo.

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

10 Como se utiliza en la presente, "haloalquilo", utilizado solo o como sufijo o prefijo, tiene la finalidad de incluir los grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena recta y ramificada, que tienen al menos un sustituyente halógeno y que tienen de 1 a 12 átomos de carbono o si se proporciona un número específico de átomos de carbono se tendrá en mente ese número específico. Por ejemplo "haloalquiloC₀₋₆" se refiere a alquilo que tienen 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, a modo no taxativo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, 1-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 2-cloropropilo, 3,4-difluorobutilo.

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

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

30 Como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto madre se modifica mediante la preparación de sales ácidas o básicas de este. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no taxativo, sales minerales u orgánicas de residuos básicos como aminas; sales orgánicas o alcalinas como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto madre formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, estas sales no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico.

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

40 Los aspectos anteriores incluyen también todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención. Como se utiliza en la presente, "tautómero" significa otros isómeros estructurales que existen en equilibrio resultantes de la migración de un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, la tautomería ceto-enol en la que el compuesto resultante tiene las propiedades una cetona y un alcohol insaturado. Otros ejemplos de tautomería incluyen 2*H*-imidazol-4-amina y su tautómero 1,2-dihidroimidazol-5-imina, y 2*H*-imidazol-4-tiol y su tautómero 1,2-dihidroimidazol-5-tiona. Se entiende que representaciones de compuesto en la totalidad de la descripción, solo se selecciona o menciona uno de los posibles tautómeros del compuesto.

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

Los compuestos de la invención también incluyen hidratos y solvatos.

50 La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente de la invención. Un compuesto "isotópicamente" o "radio marcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos se reemplazan o sustituyen con un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente a la masa o el número atómico que se encuentra generalmente en la naturaleza (es decir, que ocurren naturalmente). Los isótopos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, ²H (también designado

D, por deuterio), ^3H (también designado T, por tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radioisótopo que se incorpora en estos compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica del compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el marcado de receptor *in vitro* y ensayos de inoculación, en general los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I o ^{35}S serán los más útiles. Para aplicaciones de radio imagen, en general ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán los más útiles.

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

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

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

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

En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto como se reivindica en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso como medicamento.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso del compuesto como se reivindica en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β seleccionada entre mal de Alzheimer, síndrome de Down, angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con el deterioro cognitivo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con mal de Alzheimer, neurodegeneración asociada con mal de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con mal de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, lesión cerebral traumática y degeneración corticobasal.

En otro aspecto, también se describe un método para tratar o prevenir una patología relacionada con A β en un mamífero, como un ser humano, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto reivindicado, o una sal farmacéuticamente aceptable de este seleccionándose dicha patología relacionada con A β entre, mal de Alzheimer, síndrome de Down, angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con el deterioro cognitivo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con mal de Alzheimer, neurodegeneración asociada con mal de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con mal de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, lesión cerebral traumática y degeneración corticobasal.

Los compuestos de la presente divulgación, y sus sales farmacéuticamente aceptables, también se describen para uso en los métodos de tratamiento de patologías relacionadas con A β seleccionadas entre mal de Alzheimer, síndrome de Down, angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con el deterioro cognitivo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con mal de Alzheimer, neurodegeneración asociada con mal de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con mal de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, lesión cerebral traumática y degeneración corticobasal.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

También se describe un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso como medicamento.

También se describe un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este para uso en un método para tratar o prevenir una patología relacionada con A β que es mal de Alzheimer en un mamífero, como un ser humano, que lo necesita, donde dicho uso es en combinación con al menos un agente de mejora cognitiva, un agente de mejora de la memoria o un inhibidor de la colina esterasa.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, (ii) un agente terapéutico adicional, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (iii) excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, (ii) al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en agentes de mejora cognitiva, agentes de mejora de la memoria e inhibidores de la colina esterasa, y (iii) excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 5 El tratamiento de una patología relacionada con A β seleccionada entre mal de Alzheimer, síndrome de Down, angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con el deterioro cognitivo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con mal de Alzheimer, neurodegeneración asociada con mal de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con mal de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, lesión cerebral traumática y degeneración corticobasal puede aplicarse como monoterapia o puede implicar, además del compuesto de la invención, el tratamiento conjunto con terapia convencional de valor en el tratamiento de una o más trastornos de enfermedad mencionados en la presente. Esta terapia convencional puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes: inhibidores de la acetil colinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes de mejora de la memoria y/o cognitivos o agentes antipsicóticos atípicos. Los agentes de mejora cognitiva, agentes de mejora de la memoria e inhibidores de la acetil colina esterasa incluyen, a modo no taxativo, donepezilo (Aricept), galantamina (Reminil o Razadyne), rivastigmina (Exelon), tacrina (Cognex) y memantina (Namenda, Axura o Ebixa). Los agentes antipsicóticos atípicos incluyen, a modo no taxativo, olanzapina (que se comercializa como Zyprexa), aripiprazol (que se comercializa como Abilify), risperidona (que se comercializa como Risperdal), quetiapina (que se comercializa como Seroquel), clozapina (que se comercializa como Clozaril), ziprasidona (que se comercializa como Geodon) y olanzapina/fluoxetina (que se comercializa como Symbyax).

Este tratamiento conjunto puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de componentes del tratamiento. Estos productos de combinación emplean los compuestos de la invención.

La terapia convencional adicional pueden incluir una o más de las siguientes categorías de agentes:

- 25 (i) antidepresivos como agomelatina, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepin, duloxetina, elzasonán, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, ramelteón, reboxetina, robalzotán, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromaina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.

(ii) antipsicóticos atípicos que incluyen, por ejemplo quetiapina y sus isómeros y metabolitos farmacéuticamente activos.

- 30 (iii) antipsicóticos que incluyen, por ejemplo amisulprida, aripiprazol, asenapina, bencisoxidilo, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.

- 35 (iv) ansiolíticos que incluyen, por ejemplo alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbituratos como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepoxida, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.

- 40 (v) anticonvulsivos que incluyen, por ejemplo carbamazepina, clonazepam, etosuximida, felbamato, fosfenitoina, gabapentina, lacosamida, lamotrogina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina, pregabalina, rufinamida, topiramato, valproato, vigabatrina, zonisamida y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.

(vi) las terapias para el Alzheimer que incluyen, por ejemplo donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina, y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.

- 50 (vii) las terapias para el Parkinson que incluyen, por ejemplo deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB como selegina y rasagilina, inhibidores de comP como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de la dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de la sintasa del óxido nítrico neuronal y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.

- 55 (viii) terapias para la migraña que incluyen, por ejemplo almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, dihidroergotamina, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pizotifén, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán, zomitriptán, y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.

(ix) terapias para el ACV que incluyen, por ejemplo terapia trombolítica con, por ejemplo, activasa y desmoteplasa, abciximab, citicolina, clopidogrel, eptifibatida, minociclina y equivalentes e isómeros farmacéuticamente activos y metabolitos de estos.

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

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

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

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

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

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

25 La Fig. 1A muestra el isómero 1 del ejemplo 20d unido al sitio activo de BACE en una resolución de 1.8 Å. Mapa 2Fo-Fc con contorno en 1.7 sigma.

La Fig. 1B muestra el isómero 1 del ejemplo 20d unido al sitio activo de BACE en una resolución de 1.8 Å. Mapa 2Fo-Fc con contorno en 1.7 sigma.

30 La Fig. 2A muestra el isómero 1 del ejemplo 48 unido al sitio activo de BACE en una resolución de 1.40 Å. Mapa 2Fo-Fc con contorno en 1.3 sigma.

La Fig. 2B muestra el isómero 1 del ejemplo 48 unido al sitio activo de BACE en una resolución de 1.40 Å. Mapa 2Fo-Fc con contorno en 1.3 sigma.

La Fig. 3A muestra ejemplo 48 isómero 8 unido al sitio activo de BACE en una resolución de 1.45 Å. Mapa 2Fo-Fc con contorno en 1.1 sigma.

35 La Fig. 3B muestra ejemplo 48 isómero 8 unido al sitio activo de BACE en una resolución de 1.45 Å. Mapa 2Fo-Fc con contorno en 1.1 sigma.

La Fig. 4A muestra ejemplo 48 isómero 7 unido al sitio activo de BACE en una resolución de 1.35 Å. Mapa 2Fo-Fc con contorno en 1.3 sigma.

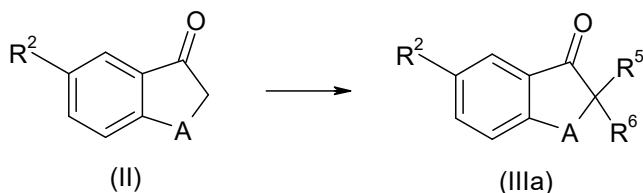
40 La Fig. 4B muestra ejemplo 48 isómero 7 unido al sitio activo de BACE en una resolución de 1.35 Å. Mapa 2Fo-Fc con contorno en 1.3 sigma.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este mediante los procesos descritos a continuación. En el correr de la siguiente descripción de estos procesos se entiende que, cuando corresponda, se agregarán grupos protectores adecuados y posteriormente se eliminarán de los diversos reactivos e intermediarios de manera que se comprenderá fácilmente por un entendido en la técnica de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para utilizar estos protectores, al igual que los ejemplos de protectores adecuados se describen, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, de T.W. Greene, P.G.M Wutz, 3ª edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 1999. Se entiende que alternativamente se pueden utilizar microondas (MW) para calentar las mezclas de reacción. Se divulga en la presente un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde, a menos que se indique lo contrario, R¹-R⁹, n y A son como se defina para la fórmula (I) anterior, o son grupos que pueden convertirse en R¹-R⁹, o A en transformaciones posteriores. Un compuesto de fórmula (XI) puede ser equivalente a un compuesto de fórmula (I). LG

representa un grupo lábil como halógeno (como cloro, bromo o yodo) o un alquil, arilo o haloalquil-sulfonato (como triflato) y PG representa grupo protector. Dicho proceso comprende:

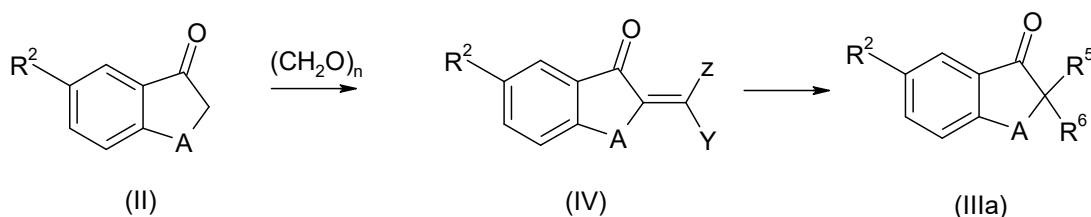
Método (i): Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (IIIa):



5 Esquema 1

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

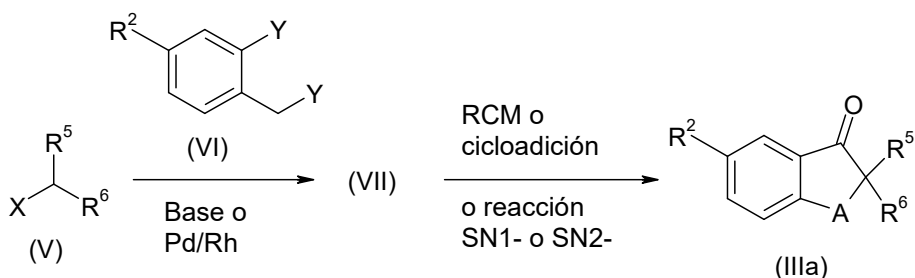
Método (ii): Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (IIIa):



15 Esquema 2

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

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

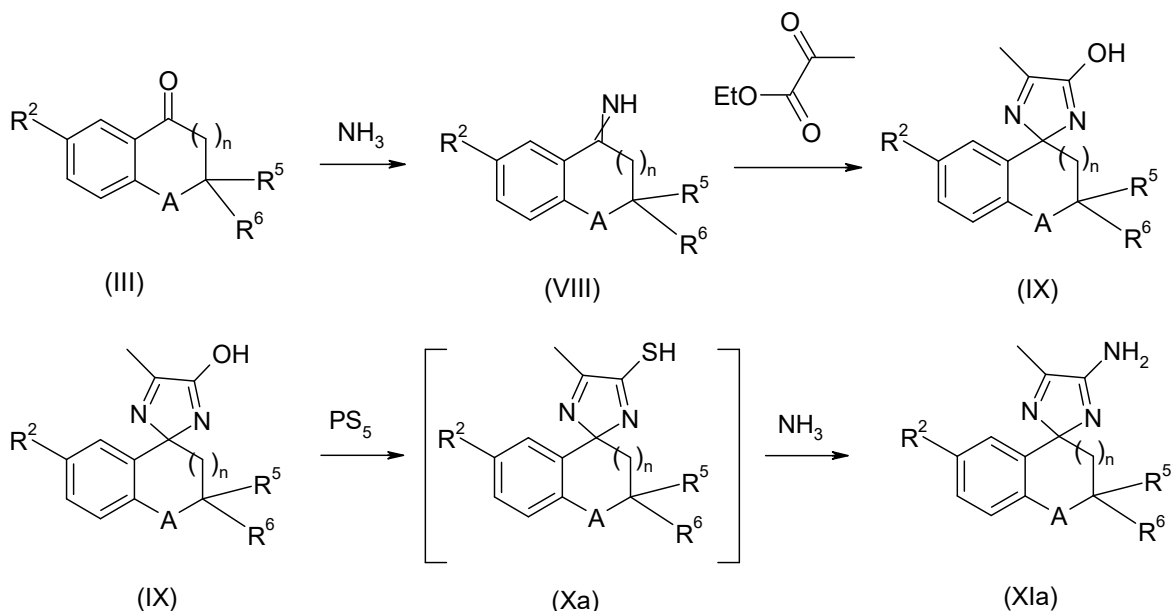


Esquema 3

Un derivado alquilo o cicloalquilo o heterocicloalquilo (V) que contienen grupos que retiran electrones X como ciano, ácido carboxílico o ésteres alquílicos pueden alquilarse con orto-halo bencil bromuros o cloruros opcionalmente sustituidos (VI) (Y = halógeno como bromo o cloro) (*Esquema 3*). Dicha reacción está asistida con una base como LDA, NaH o LiHMDS en un disolvente como benceno, THF o tolueno a un intervalo de temperatura comprendido entre -78 °C y 80 °C. Un intermediario alquilado (VII) puede aislarse y someterse a una base como BuLi o LDA en disolventes como THF para efectuar ciclizaciones en el anillo. De manera alternativa, se puede utilizar química de metal de transición

como Pd, Cu o Rh que contienen agentes quelantes como derivados de fosfinas o aminas en disolventes como DMF, THF o tolueno en presencia de una base como trietilamina o carbonato de sodio a un intervalo de temperatura comprendido entre la temperatura ambiente y +100 °C. En caso en que el producto (VII) de la reacción contenga un sustituyente como olefina, sulfona, ciano, y similares, estos pueden manipularse adicionalmente (*Esquema 3*) mediante RCM, cicloadición, sustitución nucleófila o cualquier otra reacción conocida para proporcionar compuestos espirocíclicos altamente sustituidos (IIIa).

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

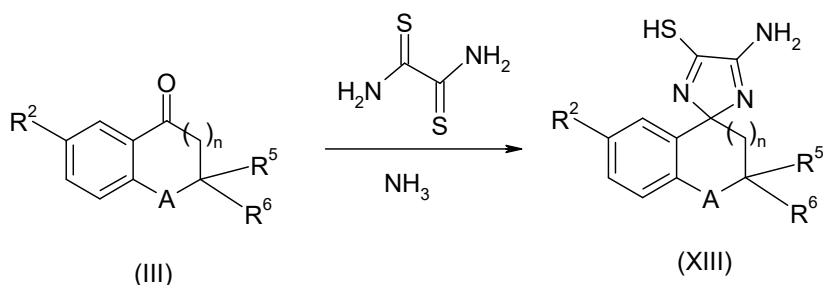


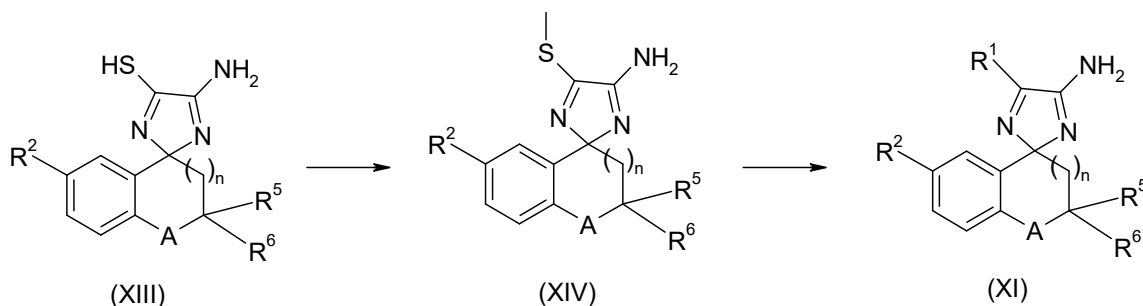
Esquema 4

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

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

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



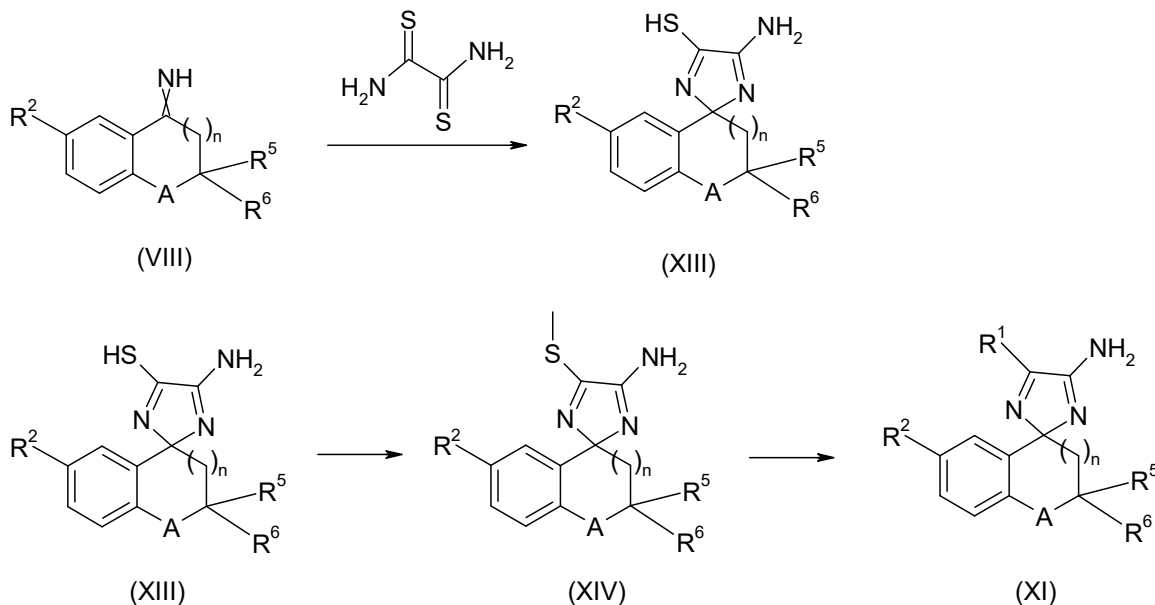


Esquema 5

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

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

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



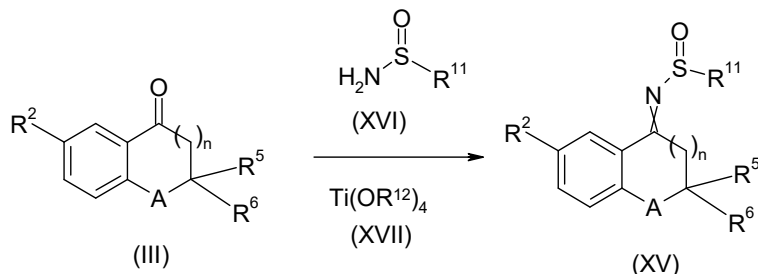
Esquema 6

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

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

presencia de un catalizador adecuado como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) en un disolvente adecuado como THF, 2-metil-tetrahidrofurano o tolueno.

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

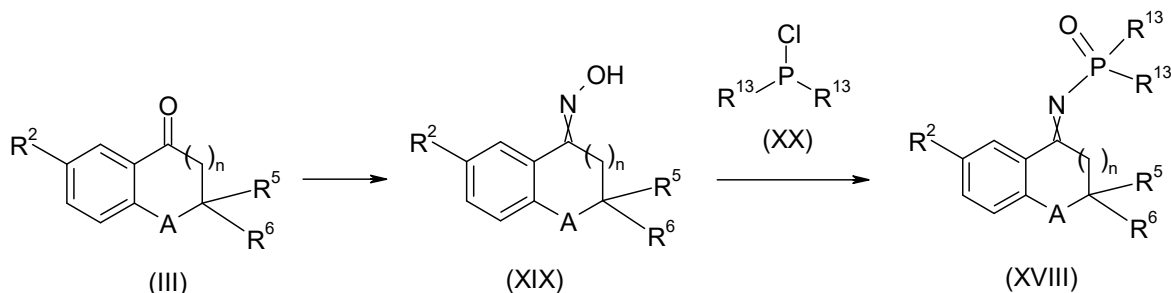


5 Esquema 7

Un compuesto de fórmula (XV) puede obtenerse mediante la reacción un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (XVI) (*Esquema 7*), donde R^{11} es alquilo (como, por ejemplo, *terc*-butilo). La reacción se realiza en presencia de un ácido de Lewis adecuado, como un compuesto de fórmula (XVII), donde R^{12} es alquilo (como etilo o isopropilo). La reacción se realiza en un disolvente adecuado (como diclorometano, 2-metil-tetrahidrofurano o tetrahidrofurano) a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, opcionalmente con destilación azeotrópica para eliminar un alcohol formado en la reacción.

10

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



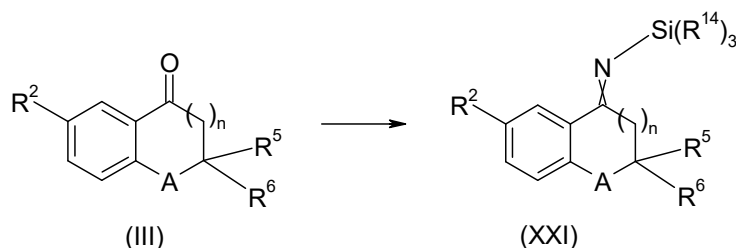
Esquema 8

15

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

20

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

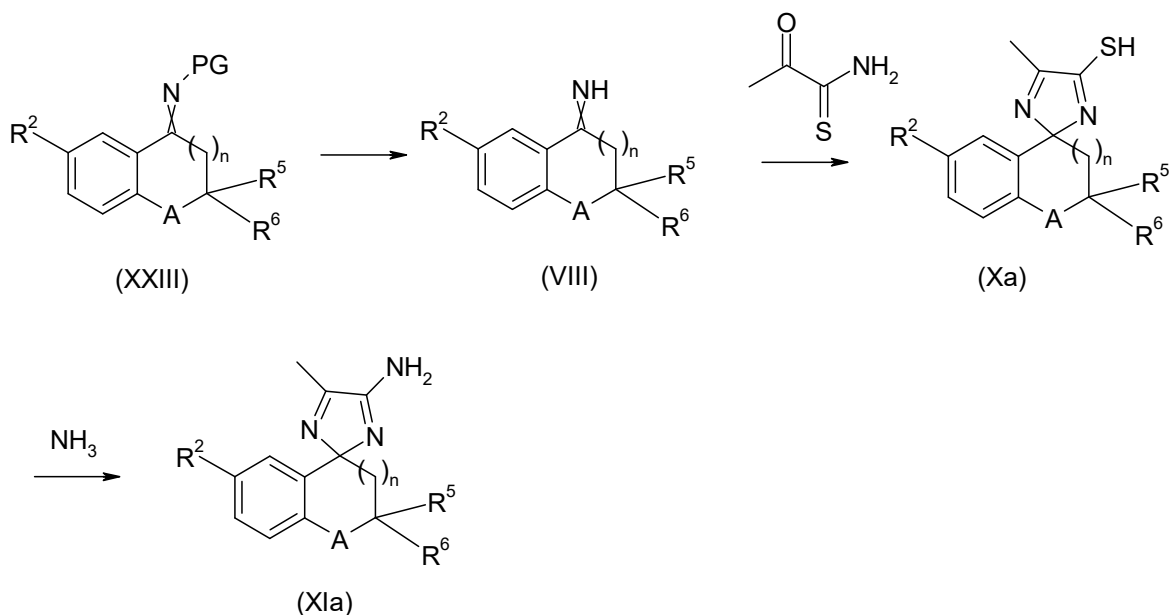


Esquema 9

25

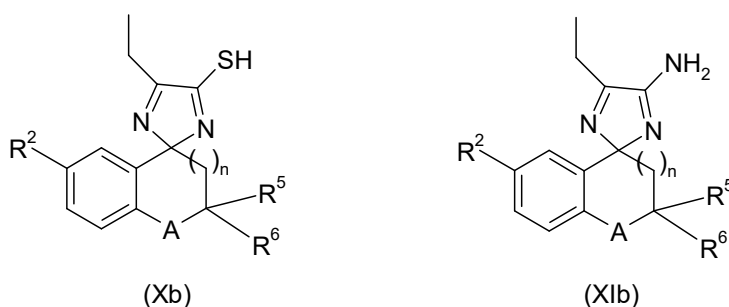
Un compuesto de fórmula (XXI) donde R^{14} es un alquilo como metilo puede obtenerse mediante la reacción un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de silicona como LiHMDS en un disolvente adecuado como diclorometano, 2-metil-tetrahidrofurano o tetrahidrofurano (*Esquema 9*).

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

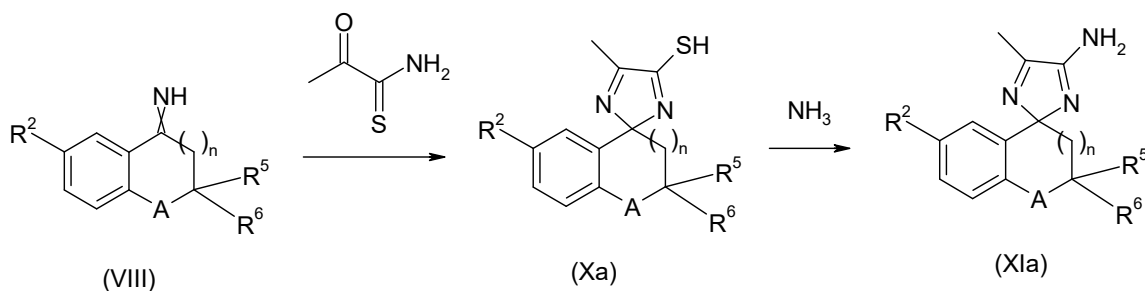


Esquema 10

Un compuesto de fórmula (VIII) puede obtenerse mediante la reacción un compuesto (XXIII) (donde PG es un grupo protector como, por ejemplo, $S(O)R^{11}$ (Método (vii), fórmula XV), SiR^{14} (como $SiMe_3$) (Método (ix), fórmula XXI), $P(O)(R^{13})_2$ (Método (viii), fórmula XVIII), $S(O)_2$ alquilo, $C(O)$ alquilo, OH o Oalquilo utilizando un método adecuado de eliminar el grupo protector PG para formar imina (VIII) (Esquema 10). Un método adecuado puede, sin limitación, tratar dicho compuesto XXIII con un ácido como ácido clorhídrico en condiciones de sequedad en un disolvente adecuado (como dioxano o tetrahidrofurano), o tratamiento con un disolvente prótico como metanol (cuando $PG = SiMe_3$). El compuesto (VIII) puede aislarse o hacerse reaccionar adicionalmente sin aislación. Un compuesto de fórmula (VIII) puede hacerse reaccionar con 2-oxopropano tioamida (descrita en Asinger et al. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1971**, vol 744, p. 51-64) opcionalmente en presencia de ortoformato de trietilo, en un disolvente como metanol a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, opcionalmente en condiciones Dean-Stark, para proporcionar un compuesto de fórmula (Xa). La transformación en un compuesto de fórmula (Xla) puede realizarse mediante la reacción el intermediario de fórmula (Xa) con amoníaco, opcionalmente en presencia de un agente de oxidación, como hidróperóxido de *terc*-butilo. Si 2-oxopropano tioamida se intercambia por 2-oxobutanotioamida en el proceso que se describe en el Esquema 10, los compuestos de fórmula (Xb) y (Xlb) se obtendrán en cambio de (Xa) y (Xla).



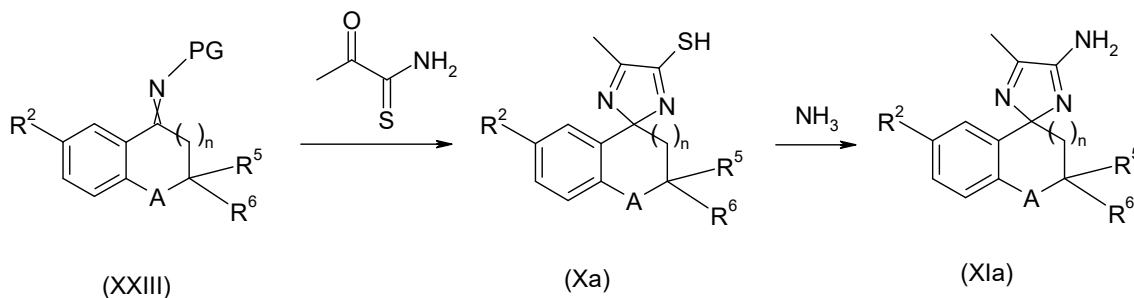
Método (xi) Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (Xla):



Esquema 11

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

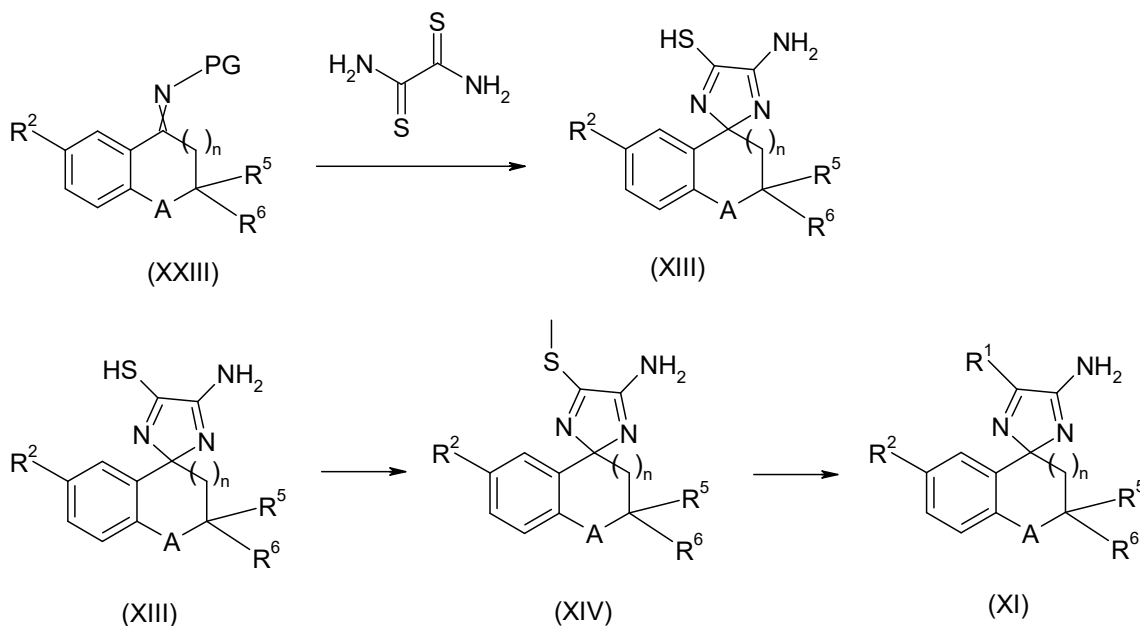
10 Método (xii) Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (XIa):



Esquema 12

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

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

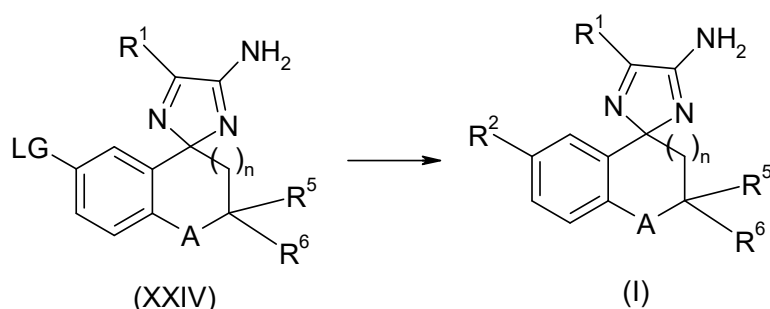


Esquema 13

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

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

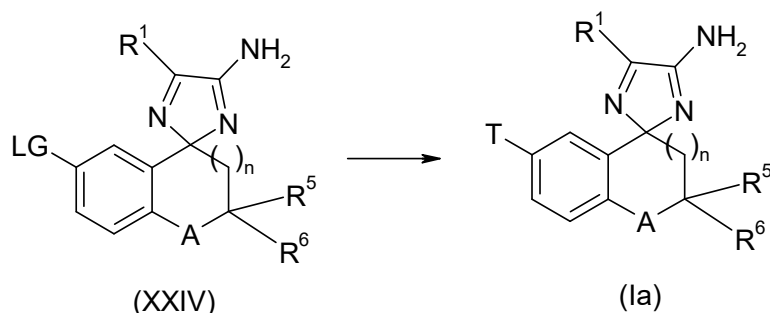
Método (xiv) Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (I):



Esquema 14

Un compuesto de fórmula (I) donde R² es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, puede obtenerse (*Esquema 14*) comenzando en, por ejemplo, un compuesto de fórmula (XXIV), y haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmula (XXIV) con un ácido borónico o un éster borónico o un estano de fórmula T-R², donde T es, por ejemplo, B(OH)₂, B(Oalquilo)₂, o SnR₃, y R² es un arilo o a heteroarilo opcionalmente sustituido, en presencia de un catalizador de metal de transición como un catalizador de paladio, como cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0), dicloruro de difenilfosfinaferroceno paladio, acetato de paladio(II) o bis(dibencilideneacetona) paladio (0), o tetracloropaladato de sodio (II). Opcionalmente, se utiliza un ligando adecuado como trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina o 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo, sulfonato de 3-(di-*tert*-butilfosfonio)propano, o trifenilfosfinatrimetasulfonato de zinc y sodio. Una base adecuada, como fluoruro de cesio, una alquil amina, como trietil amina o un metal alcalino o carbonato o hidróxido de metal alcalino térreo como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio o hidróxido de sodio, pueden utilizarse en la reacción. Dicha reacción puede realizarse en un disolvente adecuado, como tolueno, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, agua, etanol, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, o mezclas de estos.

De manera alternativa, un compuesto de fórmula (I) donde R² es un arilo heteroarilo opcionalmente sustituido pueden prepararse a partir de un compuesto (XXIV) mediante transformación en un compuesto (Ia) donde T es como se describe anteriormente (B(OH)₂ o B(Oalquilo)₂) (*Esquema 14a*). El compuesto (Ia) se hace reaccionar entonces con un compuesto R²-LG donde R² es un arilo heteroarilo opcionalmente sustituido y LG es un grupo lábil como un halógeno para proporcionar el compuesto (I).



Esquema 14a

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

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

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

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

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

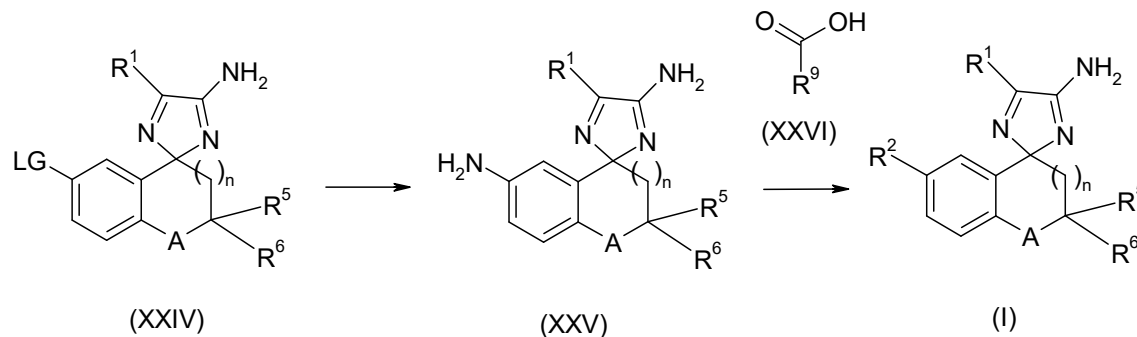
- 10 Un compuesto de fórmula (I), donde R^2 es un alquino puede generarse a partir de un compuesto de fórmula (XXIV) (*Esquema 14*), donde LG representa un grupo lábil, como un halógeno, (como yoduro o bromuro), mediante reacción con un alquino como como una alquileta o una cicloalquileta bajo influencia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

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

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

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

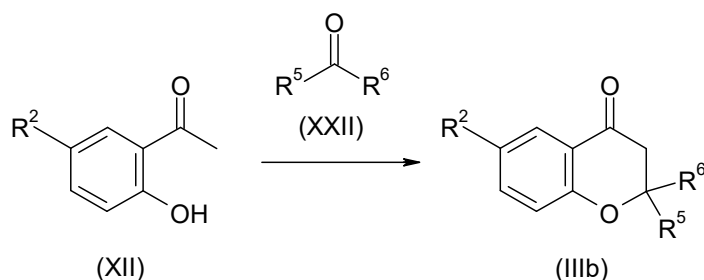
Un compuesto de fórmula (I) donde R^2 es $NHC(O)R^9$ puede obtenerse de un compuesto de fórmula (XXIV) como se muestra en el *Esquema 15*.



Esquema 15

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

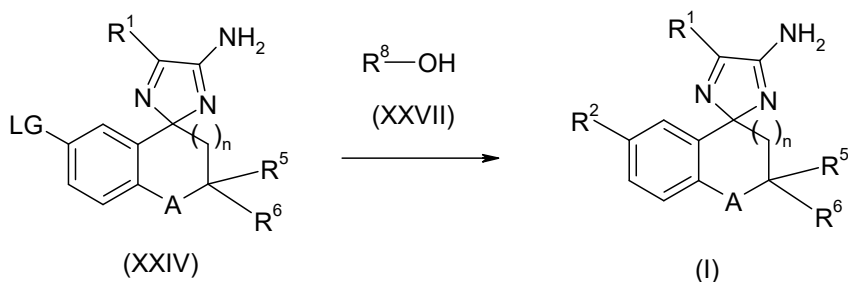
Método (xx) Formación de un compuesto correspondiente de fórmula (IIIb):



Esquema 16

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

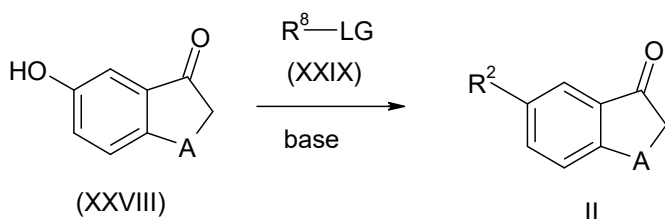
Método (xxi) Formación de un compuesto de fórmula (I)



Esquema 17

Un compuesto de fórmula (I) donde R² es OR⁸ puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXIV), donde LG representa un grupo lábil, como un halógeno, (como yoduro o bromuro), con un alcohol de fórmula (XXVII) en presencia de un catalizador de paladio adecuado como acetato de paladio(II), opcionalmente en presencia de un ligando adecuado como 2-(di-*t*-butilfosfino)-1,1'-binaftil (*Esquema 17*). Dicha reacción se realiza en presencia de una base adecuada como carbonato de cesio en un disolvente adecuado como THF, 2-metil-tetrahydrofurano o tolueno a una temperatura comprendida entre 20 °C y 160 °C.

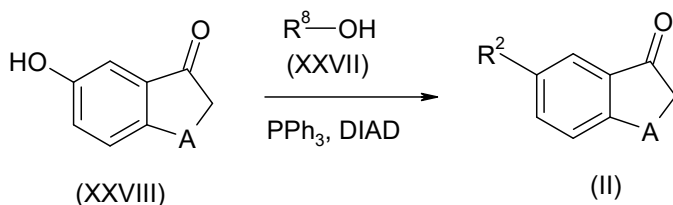
Método (xxii) Formación de un compuesto de fórmula (II)



Esquema 18

Un compuesto de fórmula (II) donde R² es OR⁸ puede prepararse mediante la reacción un compuesto de fórmula (XXVIII), con un compuesto de fórmula (XXIX), donde LG representa un grupo lábil adecuado, como halógeno (como cloruro, bromuro o yoduro), o trifluorometilsulfonato, en presencia de una base adecuada como un carbonato alcalino, como Cs₂CO₃, K₂CO₃, Na₂CO₃, en un disolvente adecuado como THF, 2-metil-THF, DMF, o DMSO, o una mezcla de este, a una temperatura comprendida entre 0-150 °C (*Esquema 18*).

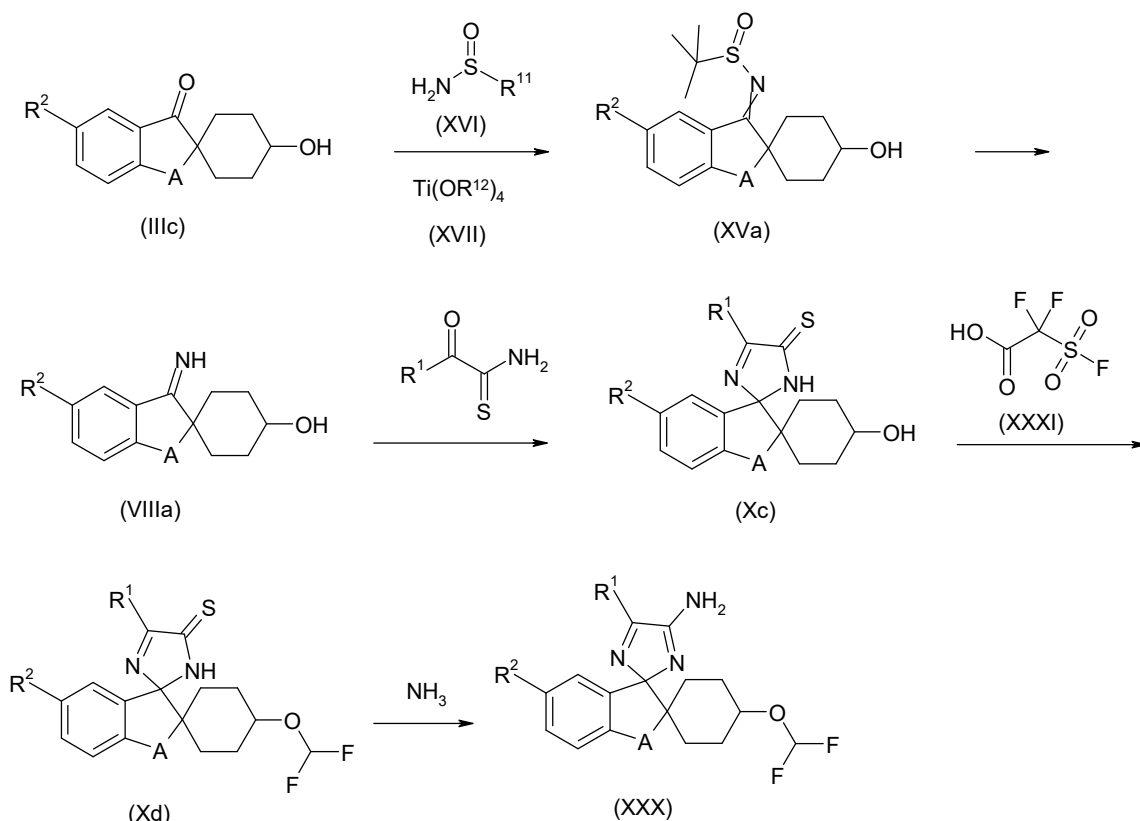
Método (xxiii) Formación de un compuesto de fórmula (II)



Esquema 19

Un compuesto de fórmula (II) donde R² es OR⁸ puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXVIII), con un compuesto de fórmula (XXVII), en presencia de una fuente de fosfina adecuada como trifenil fosfina, en presencia de un reactivo de activación adecuado como dietil azodicarboxilato, en un disolvente adecuado como THF, 2-metil-THF, o DMF o una mezcla de esta, a una temperatura de 0-100 °C (*Esquema 19*).

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



Esquema 20

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

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

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

Métodos generales

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

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

Se realizó una cromatografía de capa fina (TLC) en placas Merck TLC (gel de sílice 60 F₂₅₄) y las manchas se visualizaron con UV. Se realizó manualmente una cromatografía de columna ultrarrápida de fase recta ("cromatografía ultrarrápida") en gel de sílice Merck 60 (0.040-0.063mm), o automáticamente utilizando un sistema ISCO Combiflash® Companion™ que utilizaba columnas ultrarrápidas de fase normal RediSep™ utilizando el sistema de disolvente indicado. La separación de fases se realizó opcionalmente en un separador de fase Isolute®.

NMR

- Los espectros NMR se registraron en un espectrómetro 400-600 MHz NMR equipado con una sonda de configuración adecuada. Los espectros se registraron a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario. Los cambios químicos se proporcionan en ppm campo arriba y campo abajo desde TMS (0.00 ppm). Se utilizaron las siguientes referencias de señales en $^1\text{H-NMR}$: TMS δ 0.00, o la señal de disolvente de DMSO- d_6 δ 2.49, CD_3OD δ 3.30, acetona- d_6 2.04 o CDCl_3 δ 7.25 (a menos que se indique lo contrario). Las multiplicidades de resonancia se denotan como s, d, t, q, m, br y app para singulete, doblete, triplete, cuarteto, multiplete, amplio y aparente, respectivamente. En algunos casos solo se informan las señales de diagnóstico.

Análisis HPLC, HPLCMS y LCMS:

- 10 La cromatografía líquida de alta presión (HPLC) se realizó en una columna de fase inversa (RP). Se aplicó un gradiente lineal utilizando, por ejemplo, la fase móvil A (10 mM NH_4OAc en un 5% de CH_3OH o un 5% de CH_3CN (aq.), o 0.1% de NH_3 (aq.) o 0.1% de ácido fórmico (ac.)) y B (CH_3OH o CH_3CN). Se realizaron análisis de espectrometría de masas (MS) en modo iónico positivo y/o negativo utilizando ionización por electrospray (ESI+/-) y/o ionización química a presión atmosférica (APCI+/-).

- 15 Análisis GCFID y GCMS:

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

- 20 Cromatografía preparatoria:

- Se realizó una cromatografía preparatoria en un sistema Waters FractionLynx con un automuestreador combinado con un colector de fracción automatizado (Waters 2767), bomba de gradientes (Waters 2525), interruptor de columna (Waters CFO) y PDA (Waters 2996). Columna; XBridge® Prep C8 10 μm OBD™ 19 x 300mm, con columna de guardia; cartucho XTerra® Prep MS C8 10 μm 19 x 10mm. Un gradiente de A (95 % 0.1 M NH_4OAc en MilliQ agua y 5 % MeCN) en B (100 % MeCN) o un gradiente de A (95 % 0.1 M NH_4OAc en agua MilliQ y 5 % MeOH), A (0.2 % NH_3 en MilliQ agua) o A (0.2 % ácido fórmico en agua MilliQ) en B (100 % MeOH) se aplicó para separación LC a una tasa de flujo de 20 ml/min. Se realizó la cromatografía quiral preparativa para separar los isómeros en, por ejemplo, un sistema LaPrep® utilizando la columna específica y el sistema de fase móvil.

Análisis SFC:

- 30 Se realizó la cromatografía de fluidos supercrítico (SFC) en una columna de fase recta. Se aplicó un flujo isocrático utilizando una fase móvil A (CO_2) y, por ejemplo móvil, fase B (MeOH, EtOH o IPA).

Análisis de HPLC de fase recta:

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

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

Abreviaturas

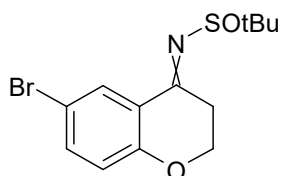
- | | | |
|----|-------|--|
| 40 | ACN | acetonitrilo |
| | aq | acuoso |
| | Atm | presión atmosférica |
| | Boc | <i>t</i> -butoxicarbonilo |
| | Borax | tetraborato de di-sodio o borato de sodio o tetraborato de sodio |
| 45 | Cbz | benciloxicarbonilo |
| | CDI | 1,1'-carbonildiimidazol |
| | dba | dibencilidenoacetona |
| | DCM | diclorometano |

	DEA	dietilamina
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DME	1,2-dimetoxietano
5	DMF	N,N-dimetil formamida
	DMSO	dimetil sulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	Et ₂ O	dietil éter
	EtOAc	acetato de etilo
10	EtOH	etanol
	eq. o equiv.	equivalente
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	IPA	isopropanol
15	LCMS	espectrometría de masas de cromatografía líquida
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	MS	espectrometría de masas
20	MW	microondas
	NH ₄ OAc	acetato de amonio
	NMR	resonancia magnética nuclear
	ox	oxidación
	Psi	libras por pulgada cuadrada
25	quant.	cuantitativo
	RCM	metátesis de cierre de anillo
	r.t.	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	SFC	cromatografía de fluido supercrítico
30	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
	TMEDA	tetrametiletenodiamina
	UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento
35	2-Me THF	2-metil tetrahidrofurano

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

EJEMPLOS

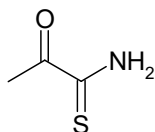
- 5 A continuación se presenta un número no limitativo de ejemplos de la presente divulgación.

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

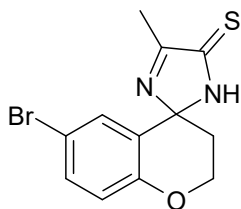
- 10 Se disolvieron 6-bromocroman-4-ona (5.0 g, 22 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (2.6 g, 22 mmol) en THF seco (80 mL). Se agregó etóxido de titanio (10 g, 44 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 2 días. Se agregó una porción adicional de etóxido de titanio (1.0 g, 8.4 mmol) después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

Intermediario 2

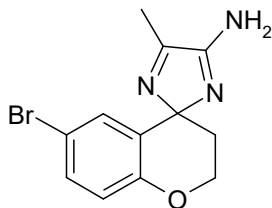
- 15 **2-Oxopropanotioamida**



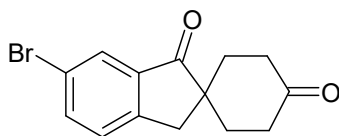
- 20 Una solución de cianuro de acetilo (140 mL, 1764.24 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (850 mL) se agitó a -10 °C mientras se insuflaba sulfuro de hidrógeno (tanque con lector Sigma-Aldrich) a través de la solución. La adición de sulfuro de hidrógeno se detuvo después de 15 min y a la mezcla agitada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

Intermediario 3**6-Bromo-4'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-5'(1'H)-tiona**

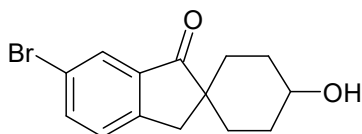
- 30 Se disolvió N-(6-bromocroman-4-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2.0 g, 6.0 mmol, Intermediario 1) en dioxano seco (2 mL), y se agregó HCl 4M en dioxano (15 mL, 60.00 mmol). Se comenzó a formar un precipitado blanco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó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

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

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

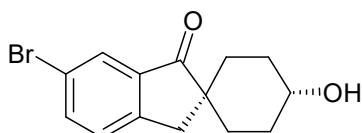
Intermediario 5**6'-Bromo-4-metoxi-espiro[ciclohexano-1,2'-indano]-1'-ona****Método A****Etapla 1:6'-Bromoespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona**

Se agregó en porciones terc-butoxido de potasio (7.50 g, 66.81 mmol) a 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (11.75 g, 55.67 mmol) y acrilato de metilo (11.05 mL, 122.5 mmol) en THF (55 mL) bajo enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente, se agregó agua (80 mL) y KOH (3.12 g, 55.7 mmol) y la mezcla se calentó hasta 75 °C y posteriormente a 60 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C, y el precipitado que se formó se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (11.69 g, 72% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.83 - 1.92 (m, 2 H), 2.15 - 2.27 (m, 2 H), 2.40 - 2.50 (m, 2 H), 2.71 (dt, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 7.39 (d, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.92 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 293 [M+H]⁺.

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

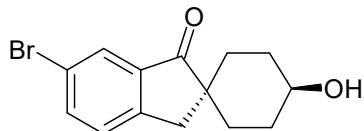
Se disolvió 6'-bromoespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (Intermediario 5 Etapa 1, 6.1 g, 20.8 mmol) en THF (220 mL) y se enfrió a -65 °C. Se agregó borohidruro de sodio (0.354 g, 9.36 mmol) y el baño de enfriamiento se eliminó. Se permitió que la mezcla alcanzara 0 °C (aprox. 30 min). Se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

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



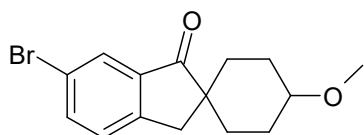
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.20 - 1.43 (m, 4 H), 1.49 - 1.62 (m, 2 H), 1.79 - 1.89 (m, 2 H), 2.99 (s, 2 H), 3.39 - 3.50 (m, 1 H), 4.68 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.85 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 317 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ e

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



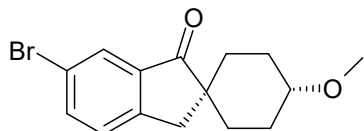
5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.07 - 1.20 (m, 2 H), 1.51 - 1.63 (m, 2 H), 1.65 - 1.76 (m, 2 H), 1.93 (td, 2 H), 2.98 (s, 2 H), 3.83 (d, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 7.51 - 7.55 (m, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.84 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 317 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

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

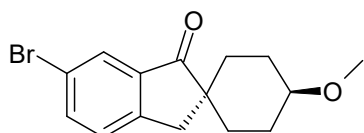


10 Una mezcla de isómeros de 6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 5 Etapa 2, 12.7 g, 43.0 mmol) se disolvió en THF (210 mL) bajo N_2 y se enfrió a 0 °C. Se agregó en porciones terc-butoxido de potasio (5.79 g, 51.6 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 25 min. Se agregó yoduro de metilo (4.30 mL, 68.8 mmol). El baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente terc-butoxido de potasio adicional (0.483 g, 4.30 mmol) se agregó dos veces, después de 2 h y 3 h respectivamente, y posteriormente la mezcla se agitó durante 2 h. Se agregó agua (100 mL) y la solución resultante se repartió entre solución de NaCl ac. (200 mL) y EtOAc (200 mL).
15 La fase ac. se extrajo con otra porción de EtOAc (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para proporcionar 12.5 g (94% de rendimiento) de una mezcla (aprox. 80:20) de:

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



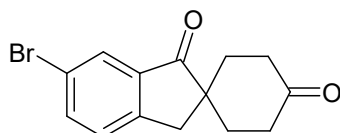
e **Isómero 2:** (1s,4s)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona:



20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, señales de isómero 1) δ ppm 1.20 - 1.32 (m, 2 H), 1.40 - 1.48 (m, 2 H), 1.51 - 1.62 (m, 2 H), 1.97 - 2.07 (m, 2 H), 3.00 (s, 2 H), 3.15 - 3.23 (m, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 7.56 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.86 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Método B

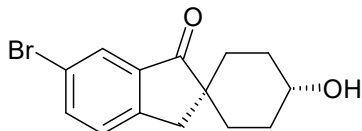
25 **Etapla 1: 6'-Bromoespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona**



30 Se agitaron 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (800 g, 3.79 mol) y acrilato de metilo (787 mL, 8.72 mol) en 2-metil-tetrahidrofurano (4 L) a 28 °C. Se agregó por goteo solución de terc-pentóxido de potasio en tolueno (1.7 M, 2.68 L, 4.55 mol) manteniendo la temperatura entre 30 °C y 43 °C. La mezcla se agitó durante 0.5 h a 25 °C. Se agregó agua (4 L) y después de 10 min se agregó KOH (383 g, 6.82 mol). La mezcla se calentó a reflujo y el solvente orgánico se destiló durante 4 h. La mezcla se enfrió a 10 °C, y el precipitado que se formó se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (837 g, 75% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.74 - 1.85 (m, 2 H), 1.94 (m, 2

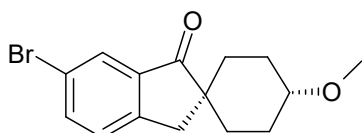
H), 2.34 (m, 2 H), 2.52 - 2.60 (m, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.79 - 7.83 (m, 1 H), 7.89 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 293 [M+H]⁺.

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



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

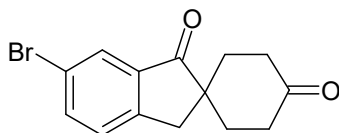
15 **Etapla 3: (1r,4r)-6'-Bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona**



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

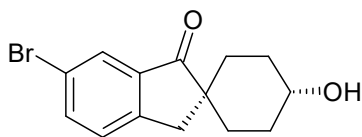
Método C

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



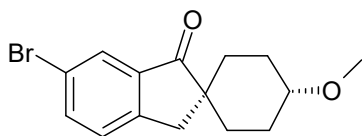
30 Se cargó gradualmente acrilato de metilo (6.6 L, 73 mol) en tres porciones iguales (cada uno 2.2 L, 24.6 mol) a una mezcla de 6-bromo-1-indanona (8.00 kg, 37.9 mol), THF (16 L) y terc-butoxido de potasio (210 g, 1.87 mol) a aproximadamente 20-30 °C. Se cargó terc-butoxido de potasio adicional (86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

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



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

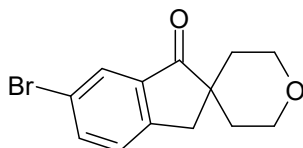
Etapas 3:(1r,4r)-6'-Bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



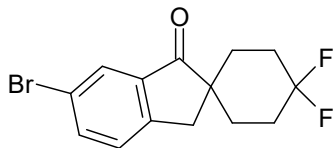
Se cargó complejo terc-butilamina de borano (820 g, 9.4 mol) disuelto en DCM (3.6 L) a una suspensión de 6'-bromoespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1',4(3'H)-diona (Intermediario 5 Etapa 1, 7.46 kg, al 92% p/p ensayo NMR, 23.4 mol) en DCM (41 L) a aproximadamente 0-5 °C durante aproximadamente 40 min. Después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

Intermediario 10

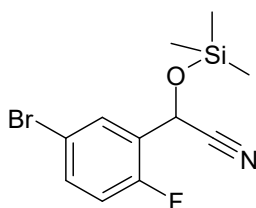
6-Bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indeno-2,4'-piran]-1(3H)-ona



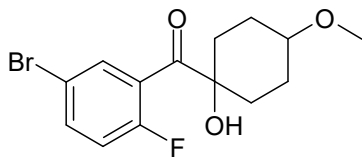
Una solución de terc-butoxido de potasio (3.94 g, 35.1 mmol) en t-BuOH (35 mL) se agregó por goteo durante 15 min a una solución de 6-bromo-1-indanona (3.53 g, 16.73 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (350 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 15 min se agregó bis(2-bromoetil)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

Intermediario 11**6'-Bromo-4,4-difluoro-espiro[ciclohexano-1,2'-indano]-1'-ona**

Una solución de 6'-bromoespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (Intermediario 5 Método A Etapa 1, 2 g, 6.82 mmol) en DCM (10 mL) se agregó a una solución de trifluoruro de 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilsulfuro (FLUOLEAD™) (3.24 g, 13.0 mmol) y EtOH (0.159 mL, 2.73 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución fría de NaOH ac. 1 M (5 mL) y la mezcla se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con DCM dos veces. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el producto en bruto se purificó en una columna de sílice (gradiente de EtOAc/n-heptano 0-20%). Se recogieron dos partidas. La partida 1 proporcionó 2.2 g (pureza mediante HPLC, detección uv 42%) y la partida 2 proporcionó 819 mg (pureza mediante HPLC, detección uv 62%). El compuesto se utilizó como tal en la siguiente etapa. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.57 - 1.66 (m, 2 H), 1.83 - 1.98 (m, 2 H), 2.00 - 2.08 (m, 2 H), 2.26 - 2.38 (m, 2 H), 3.01 (s, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 7.89 (d, 1 H).

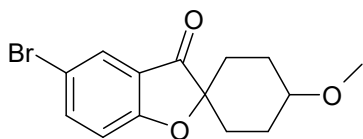
Intermediario 12**5-Bromo-4'-metoxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexano]-3-ona****Etapas 1: 2-(5-Bromo-2-fluorofenil)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo**

A una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (30.45 g, 150 mmol) en THF (250 mL), se agregó DMAP (0.203 g, 1.73 mmol) seguido de cianuro de trimetilsililo (18.24 g, 183.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró al vacío para proporcionar 45.8 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.71 (m, 6 H), 2.31 (m, 2 H), 3.32 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 7.03 (d, J=9.20 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=8.80, 2.00 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=2.00 Hz, 1 H).

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

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

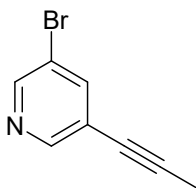
Etapas 3: 5-Bromo-4'-metoxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexano]-3-ona



Una mezcla de (5-bromo-2-fluorofenil)(1-hidroxi-4-metoxiciclohexil)metanona (Intermediario 12 Etapa 2, 1.05 g, 3.17 mmol) y terc-butoxido de potasio (0.445 g, 3.80 mmol) en THF (10 mL) se calentó en un reactor de microondas a 70 °C durante 30 min. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0 a 15% de EtOAc en hexanos para proporcionar 388 mg (39% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.71 (m, 6 H), 2.31 (m, 2 H), 3.32 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 7.03 (d, J=9.20 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=8.80, 2.00 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=2.00 Hz, 1 H); MS (ES+) *m/z* 312 [M+H]⁺.

Intermediario 14

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



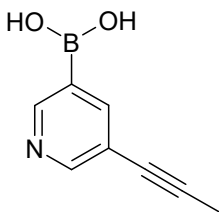
10

Se mezclaron 3,5-dibromopiridina (30 g, 127 mmol), yoduro de cobre(I) (7.24 g, 38.0 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4.39 g, 3.80 mmol) en tolueno (120 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregaron 1-(trimetilsilil)-1-propina (26.36 mL, 164.5 mmol), trietilamina (53.0 mL, 380 mmol) y fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (12.66 mL, 12.66 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó bajo nitrógeno durante la noche. Se agregó agua (100 mL) a la mezcla de reacción se filtró y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M ac. (100 mL). La fase orgánica se concentró y se disolvió en MeOH (200 mL), se filtró y se concentró. La mezcla se disolvió en DCM y se evaporó sobre gel de sílice a sequedad, y se transfirió a una columna de gel de sílice (300 g). El producto se eluyó con un gradiente de EtOAc (0-5%) en heptano. Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (16.39 g, 66% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.08 (s, 3 H), 7.82 (t, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 197.0 [M+H]⁺.

20

Intermediario 15

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



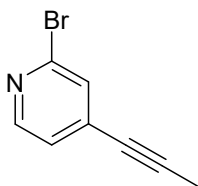
Se mezclaron 3-bromo-5-(prop-1-inil)piridina (Intermediario 14, 25 g, 117 mmol), 2-metil-tetrahidrofurano (60 mL), tolueno (200 mL) y borato de triisopropilo (33.2 mL, 140.78 mmol). La mezcla se enfrió a -50 °C. La mezcla fría se agregó a *n*-BuLi (59.8 mL, 149.5 mmol) por goteo durante 30 min. La mezcla se agitó durante 60 min. a -50 °C. Se agregó HCl 2M ac. (100 mL). Se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. Los elementos orgánicos y la fase acuosa se separaron. La fase orgánica se extrajo con NaOH (2M ac.) (2x100 mL). Las fases de agua se combinaron y el pH se ajustó hasta un pH de 5. El producto se extrajo con 2-metil-THF (2x100 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (16.47 g, 87% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.11 (s, 3 H) 8.21 (br. s., 1 H) 8.53 (m, 2 H); MS (APCI+) *m/z* 162.2 [M+H]⁺.

25

30

Intermediario 16

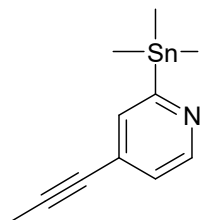
2-Bromo-4-(prop-1-inil)piridina



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

Intermediario 17

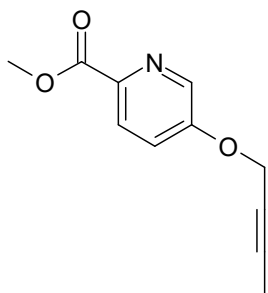
4-(Prop-1-inil)-2-(trimetilestanil)piridina



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

20 Intermediario 18

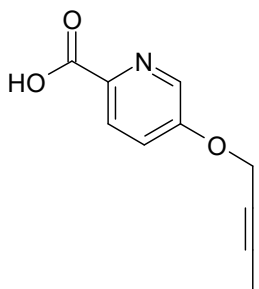
5-(But-2-inilo)picolinato de metilo



25 A una solución de but-2-in-1-ol (0.635 mL, 8.49 mmol) en THF (30 mL) se agregaron 5-hidroxipicolinato de metilo (1.3 g, 8.49 mmol), trifenilfosfina (3.34 g, 12.73 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (2.507 mL, 12.73 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente heptano/EtOAc para proporcionar 1.42 g (82% de rendimiento) del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ ppm 1.87 (t, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.79 (q, 2 H), 7.41 (dd, 1 H), 8.11 - 8.20 (m, 1 H), 8.49 (d, 1 H).

Intermediario 19

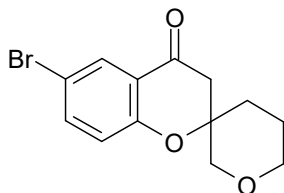
30 Ácido 5-(but-2-inilo)picolínico



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

Intermediario 26

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



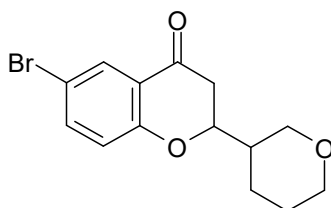
10

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

20

Intermediario 27

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



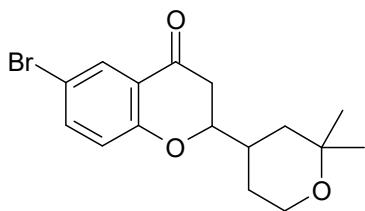
25

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

30

Intermediario 28

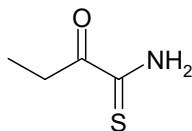
6-Bromo-2-(2,2-dimetiltetrahidropiran-4-il)croman-4-ona



Una solución de 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)etanona (13.5 g, 62.78 mmol), 2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (9.40 g, 62.78 mmol) y pirrolidina (5.22 mL, 62.78 mmol) en MeOH (125 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. Se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con NaOH 1M (60 mL), HCl 1M (60 mL), y salmuera (60 mL) sucesivamente. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un gradiente de 10 % de EtOAc en heptano a 40% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (16.22 g, 76% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15 (m, 6 H), 1.26 (m, 2 H), 1.52 (m, 1 H), 1.76 (m, 1 H), 2.12 (ddd, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.83 (m, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 4.32 (ddd, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 7.78 (d, 1 H); MS (ES-) m/z 337 [M-H] $^-$.

Intermediario 29

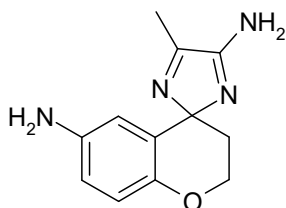
2-Oxobutanotioamida



Se insufló sulfuro de hidrógeno a través de una solución de cianuro de propionilo (25 g, 300.88 mmol) en 2-metil-tetrahydrofurano (200 mL) a -10 °C durante 10 min. La adición de sulfuro de hidrógeno se detuvo y trietilamina (0.419 mL, 3.01 mmol, como una solución en 2-metil-tetrahydrofurano (4 mL)) se agregó por goteo durante 10 min. Se continuó la adición de sulfuro de hidrógeno durante 1.5 h a -10 °C, posteriormente la adición se detuvo y el recipiente se lavó con nitrógeno durante 2.5 h, durante dicho tiempo la mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo resultante se recogió en 1:1 EtOAc:heptano y se pasó a través de un tapón corto de sílice para proporcionar 30.2 g (86% de rendimiento) del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.99 (t, 3 H), 2.93 (q, 2 H), 9.79 (br. s., 1 H), 10.20 (br. s., 1 H); MS (ES+) m/z 118 [M+H] $^+$.

Intermediario 30

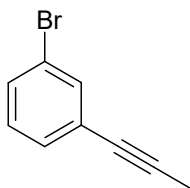
5'-Metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4',6-diamina



Una mezcla de 6-bromo-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina (Intermediario 4, 115 mg, 0.39 mmol), trans-4-hidroxi-L-prolina (51 mg, 0.39 mmol), CuI (37 mg, 0.20 mmol), y K_2CO_3 (162 mg, 1.17 mmol) en DMSO (0.9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó amoníaco, (30-33% en H_2O , 0.37 mL, 5.86 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 110 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con DMSO y agua y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomita. Se agregó NaCl (s) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (5x35 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4 g sílice, Eluyente: gradiente $\text{CHCl}_3/(\text{MeOH}/\text{NH}_3)$) para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 65% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.76 - 1.92 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 4.18 - 4.34 (m, 2 H), 4.45 (br. s., 2 H), 5.69 (d, 1 H), 6.35 (dd, 1 H), 6.45 (br. s., 2 H), 6.50 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 231 [M+H] $^+$.

Intermediario 31

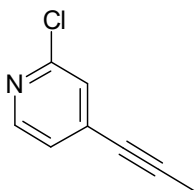
1-Bromo-3-(prop-1-inil)benceno



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

10 Intermediario 32

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

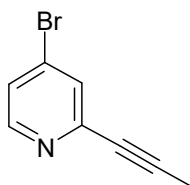


15 Se recogieron 4-Bromo-2-cloropiridina (1.00 g, 5.20 mmol), 1-(trimetilsilil)-1-propina (0.846 mL, 5.72 mmol), yoduro de cobre(I) (99 mg, 0.52 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (90 mg, 0.08 mmol) en tolueno (14 mL) en un recipiente para microondas. Se agregó fluoruro de tetra-*n*-butilamonio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

20

Intermediario 33

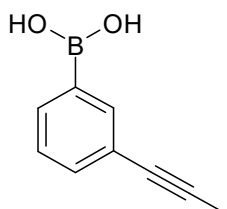
4-Bromo-2-(prop-1-inil)piridina



25 El compuesto del título (0.560 g, 57% de rendimiento) se preparó como se describe en el Intermediario 32 a partir de 4-bromo-2-yodopiridina (1.42 g, 5.00 mmol): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.08 (s, 3 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 8.39 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI)⁺ *m/z* 196 [M+H]⁺.

Intermediario 34

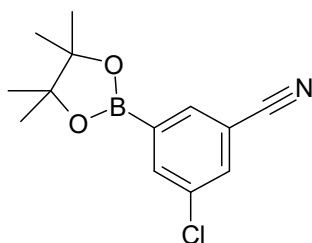
Ácido 3-(prop-1-inil)fenilborónico



Se agregó *n*-Butil litio (2.5 M en hexanos, 3.7 mL, 9.4 mmol) por goteo a una solución de 1-bromo-3-(prop-1-ynil)benceno (Intermediario 31, 1.66 g, 8.51 mmol) y borato de triisopropilo (2.2 mL, 9.4 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y tolueno (15 mL) a -78 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. y se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a -78 °C, se agregó ácido clorhídrico 3 M ac. y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se basificó mediante la adición de KOH sólido. Se agregó 2-metil-tetrahidrofurano bajo agitación y el sólido que se obtuvo se recogió por filtración para proporcionar 1.0 g del compuesto del título (75% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.01 (s, 3 H), 6.92 - 7.03 (m, 1 H), 7.09 - 7.20 (m, 1 H), 7.55 - 7.79 (m, 2 H).

Intermediario 35

10 3-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

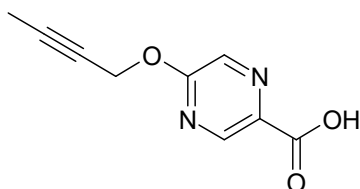


Una suspensión de 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (665 mg, 2.62 mmol), 3-cloro-5-yodobenzonitrilo (345 mg, 1.31 mmol), y acetato de potasio (386 mg, 3.93 mmol) en dioxano (5 mL) se desgasificó con una corriente de argón durante un par de min. Se agregó PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (53.5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

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

Intermediario 36

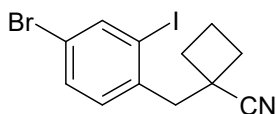
Ácido 5-(but-2-inoxi)pirazina-2-carboxílico



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

Intermediario 37

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

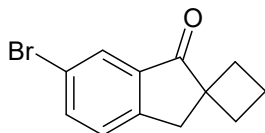


Se agregó por goteo diisopropilamina de litio (3.34 mL, 6.68 mmol), a una solución de ciclobutanocarbonitrilo (0.417 g, 5.14 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, posteriormente se agregó lentamente por goteo una solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-yodobenceno (véase

Caruso, A.; Tovar, J., D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2227-2239, 2.51 g, 6.68 mmol) en THF (8 mL) y la reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante otras 3 h y se desactivó con agua. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: heptano/etilacetato 12:1) para proporcionar el compuesto del título (1.71 g, 89% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.08 - 2.34 (m, 4 H), 2.47 - 2.58 (m, 2 H), 3.18 - 3.23 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 8.03 (d, 1 H); GC MS (EI) *m/z* 375 M⁺.

Intermediario 38

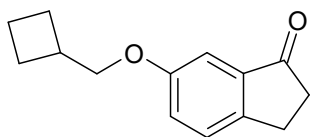
6'-Bromoespino[ciclobutano-1, 2'-inden]-1'(3'H)-ona



Un recipiente seco cargado con 1-(4-bromo-2-yodobencil)ciclobutanocarbonitrilo (Intermediario 37, 2.60 g, 6.91 mmol), se disolvió en THF seco (100 mL) bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se enfrió a -78 °C y se agregó por goteo terc-butillitio (1.7 M en pentano, 8.13 mL, 13.83 mmol). La reacción se agitó durante 1.5 h a -78 °C y la reacción se inactivó con MeOH (0.5 mL), seguido de ácido clorhídrico ac. (2M, 10 mL). La solución resultante se concentró para eliminar el solvente orgánico y se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: heptano/EtOAc 20:1-15:1-10:1) para proporcionar el compuesto del título (1.1 g, 63% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.97 - 2.13 (m, 3 H), 2.13 - 2.24 (m, 1 H), 2.45 - 2.60 (m, 2 H), 3.24 (s, 2 H), 7.31 (d, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.88 (d, 1 H); GC MS (EI) *m/z* 250 M⁺.

Intermediario 39

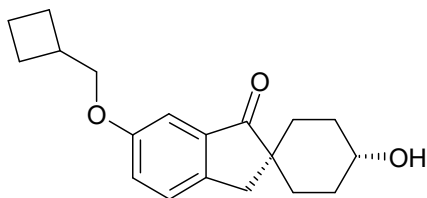
6'-(Ciclobutilmetoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona



A una solución de 6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (3 g, 20.3 mmol) en THF (140 mL) se agregaron ciclobutilmetanol (2.10 mL, 22.3 mmol), trifenilfosfina (7.97 g, 30.4 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (5.98 mL, 30.4 mmol). La mezcla se calentó hasta 45 °C y se dejó en agitación durante el fin de semana. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0-10% de EtOAc en heptano para proporcionar 2.56 g (58% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.81 - 2.03 (m, 4 H), 2.11 - 2.20 (m, 2 H), 2.69 - 2.74 (m, 2 H), 2.78 (dt, 1 H), 3.04 - 3.12 (m, 2 H), 3.96 (d, 2 H), 7.17 - 7.22 (m, 2 H), 7.36 (d, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 217 [M+H]⁺.

Intermediario 40

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

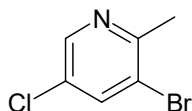


Se disolvió 6'-(ciclobutilmetoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (Intermediario 39, 2.35 g, 7.88 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) y MeOH (3.19 mL, 78.76 mmol). Se agregó complejo borano-trimetilamina (1.26 g, 17.3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó de una vez monohidrato de ácido cítrico (23.2 g, 110 mmol), seguido de la adición por goteo de agua (2.84 mL, 157 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h. antes de disolverse con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ y salmuera, y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (gradiente de elución 0-50% de EtOAc en N-heptano) para proporcionar el compuesto del título (1.84 g, 78% de rendimiento, que contenía 29% de (1s,4s)-6'-(ciclobutilmetoxi)-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona). El compuesto se utilizó como tal en la siguiente etapa: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10 (m, Isómero secundario), 1.2-1.4 (m, 4H), 1.57 (m, 2H),

1.71 (m, Isómero secundario), 1.75-1.95 (m, 6H), 2.07 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.84 (m, Isómero secundario), 3.98 (d, 2H), 4.42 (d, Isómero secundario), 4.66 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.44 (m, 1H); MS (ES+) m/z 301.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 41

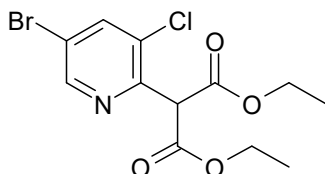
5 3-Bromo-5-cloro-2-metilpiridina



Se agregaron 2,3-Dibromo-5-cloropiridina (1.3 g, 4.70 mmol), ácido metilborónico (0.30 g, 5.01 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.50 g, 0.70 mmol) y dioxano (10 mL). Se agregó K_2CO_3 (solución 2 M ac., 7.0 mL, 14.0 mmol) y la reacción se colocó bajo atmósfera de N_2 (g). La reacción se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se agitó a 50 °C durante la noche y calentó adicionalmente a reflujo durante 1 h. Se agregó ácido metilborónico (0.14 g, 2.35 mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante 4 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través un tapón de sílice. Se agregaron EtOAc y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces más con agua. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (12 g SiO_2 , MeOH 0-20% que contenía NH_3 0.1 M en DCM). Las fracciones que contenían producto puro se reunieron y se concentraron para producir el compuesto del título (123 mg, 13% de rendimiento): 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm 2.56 (s, 3 H), 8.29 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H); MS (CI) m/z 206 $[M+H]^+$.

Intermediario 42

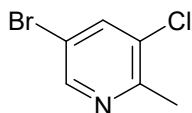
2-(5-Bromo-3-cloropiridin-2-il)malonato de dietilo



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

Intermediario 43

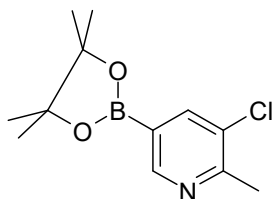
5-Bromo-3-cloro-2-metilpiridina



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

Intermediario 44

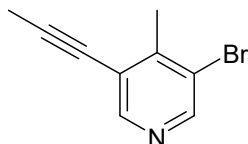
3-Cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



Una suspensión de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.836 g, 3.29 mmol), 5-bromo-3-cloro-2-metilpiridina (Intermediario 43, 0.34 g, 1.65 mmol), y acetato de potasio (0.485 g, 4.94 mmol) en dioxano (5 mL) se desgasificó con una corriente de N₂ (g) durante un par de min. Se agregó PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (0.067 g, 0.08 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo bajo N₂ (g) durante 1.5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtrado se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (40 g SiO₂, gradiente de elución con 0-80% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (0.44 g, rendimiento cuantitativo): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 (s, 12 H), 2.65 (s, 3 H), 7.95 - 8.03 (m, 1 H), 8.69 (d, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 172 [M+H]⁺ (masa correspondiente al ácido borónico).

Intermediario 45

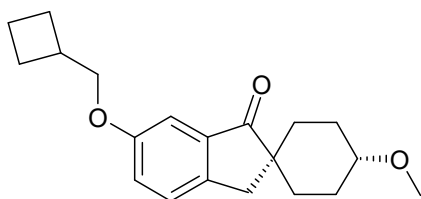
3-Bromo-4-metil-5-(prop-1-ynil)piridina



Se mezclaron 3,5-dibromo-4-metilpiridina (0.50 g, 2.0 mmol), 1-(trimetilsilil)-1-propina (0.35 mL, 2.4 mmol), yoduro de cobre(I) (0.11 g, 0.60 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.023 g, 0.02 mmol) en tolueno (2 mL). La mezcla se desgasificó mediante una corriente de argón durante un par de min. Se agregó fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1 M en THF) (2.4 mL, 2.4 mmol), y la reacción se calentó bajo N₂ a 70 °C durante la noche. La mezcla se repartió entre agua que contenía NaHCO₃ ac. sat. y EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (40 g SiO₂, gradiente heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0.067 g, 16% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.15 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 8.48 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 210 [M+H]⁺.

Intermediario 46

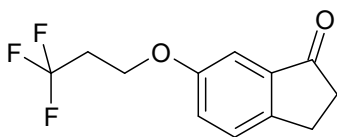
(1*r*,4*r*)-6'-(ciclobutilmetoxi)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



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

Intermediario 47

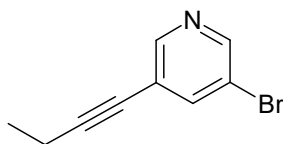
6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona



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

Intermediario 48

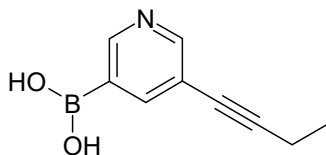
3-Bromo-5-(but-1-inil)-piridina



Se insufló suavemente but-1-ina (g) durante 5 min a través de acetonitrilo anhidro y se enfrió en un baño de hielo-agua. La solución resultante contenía aproximadamente 170 mg de but-1-ina por mL. Se agregaron secuencialmente la solución de but-1-ina (4.57 mL, 14.36 mmol) y diisopropilamina (3.72 mL, 26.11 mmol) a una mezcla de 3,5-dibromopiridina (3.09 g, 13.06 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.458 g, 0.65 mmol) y CuI (0.249 g, 1.31 mmol) en acetonitrilo (15 mL) bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EtOAc y se pasó a través de un tapón corto de sílice. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (gradiente de elución 0-20% de EtOAc en heptano) para proporcionar 2.40 g del compuesto del título (87% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.17 (t, 4 H), 2.47 (q, 3 H), 8.11 (t, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 210 [M+H]⁺.

Intermediario 49

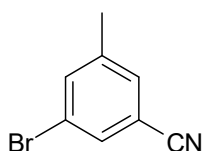
Ácido 5-(but-1-inil)piridin-3-ilborónico



Se agregó por goteo *n*-BuLi (2.5 M en hexanos, 5.46 mL, 13.7 mmol) a una solución de 3-bromo-5-(but-1-inil)piridina (Intermediario 48, 2.39 g, 11.4 mmol) y borato de triisopropilo (3.15 mL, 13.65 mmol) en 2-Me THF (20 mL) a -50 °C. La mezcla se agitó durante 1.5 h mientras se mantenía la temperatura entre -50 y -40 °C. La mezcla se recogió del baño de enfriamiento y se agregó HCl 2 M ac. (12 mL, 24 mmol) seguido de agitación durante 20 min. La mezcla se diluyó con EtOAc. Se agregó NaOH ac. (2 M) hasta obtener un pH de aproximadamente 12 en la fase acuosa. Las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con NaOH diluido ac. y con agua. Las fases acuosas combinadas se lavaron con EtOAc, se acidificó hasta un pH de aproximadamente 5 mediante la adición de HCl conc. y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 1.522 g (76% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.11 - 1.37 (m, 3 H), 2.26 - 2.58 (m, 2 H), 7.46 - 10.34 (m, 3 H); MS (ES+) *m/z* 176 [M+H]⁺.

Intermediario 50

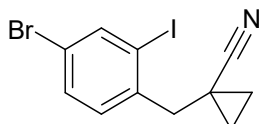
3-Bromo-5-metilbenzonitrilo



Se calentó una mezcla de 1,3-dibromo-5-metilbenceno (1.0 g, 4.0 mmol), cobre cianuro (0.179 g, 2.00 mmol), piridina (0.323 mL, 4.00 mmol), y DMF (15 mL) a 190 °C durante 10 h en el reactor de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en una solución de H₂O (20 mL) y solución ac. de NH₃ (25-35% de NH₃, 10 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Mg₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de elución hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0.58 g, 74% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 7.41 (s, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.60 (s, 1 H); MS (EI) *m/z* 195 M⁺.

Intermediario 51

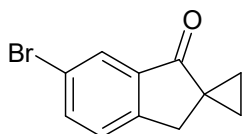
1-(4-Bromo-2-yodobencil)ciclopropanocarbonitrilo



El compuesto del título (2.1 g, 55% de rendimiento) se preparó como se describe para 1-(4-bromo-2-yodobencil)ciclobutanocarbonitrilo (Intermediario 37) a partir de ciclopropanocarbonitrilo (1.96 mL, 26.6 mmol) y 4-bromo-1-(bromometil)-2-yodobenceno (véase Caruso, A.; Tovar, J., D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2227-2239) (4.0 g, 10.6 mmol): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.02 - 1.07 (m, 2 H), 1.33 - 1.37 (m, 2 H), 2.98 (s, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 8.02 (d, 1 H); MS (CI) *m/z* 362 [M+H]⁺.

Intermediario 52

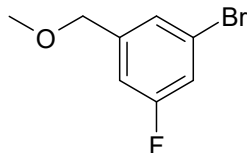
6'-Bromoespiro[ciclopropano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



Un recipiente seco se cargó con 1-(4-bromo-2-yodobencil)ciclopropanocarbonitrilo (Intermediario 51, 3.29 g, 9.09 mmol) y THF seco (30 mL) y se agregó bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se enfrió a -78 °C y se agregó por goteo n-BuLi (2.5 M en hexanos, 7.27 mL, 18.2 mmol). La solución se dejó que alcanzara temperatura ambiente y la reacción se inactivó con MeOH (2 mL) y HCl (1M, 5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se basificó con NaHCO₃ sat y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se agregaron HCl (1 M, 4 mL) y DCM (5 mL) y la fase orgánica se recogió. Esto se repitió dos veces. La fase acuosa se basificó con NaHCO₃ sat y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron a través de un separador de fases y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1.1 g, 51% de rendimiento): MS (CI) *m/z* 237 [M+H]⁺.

Intermediario 53

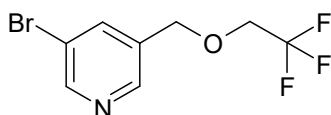
1-Bromo-3-fluoro-5-(metoximetil)benceno



Se agregó NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 245 mg, 6.12 mmol) a una solución de (3-bromo-5-fluorofenil)metanol (1.195 g, 5.83 mmol) en 2-Me THF (20 mL). Después de que se había detenido la evolución gaseosa, se agregó Mel (0.455 mL, 7.29 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregaron otra porción de NaH (50 mg, 2.1 mmol) y Mel (0.10 mL, 1.6 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 2 h. La mezcla fría se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (gradiente de 0-15% de EtOAc en heptano) para proporcionar 0.810 g (63% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.30 (s, 3 H), 4.38 - 4.46 (m, 2 H), 7.18 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.44 - 7.50 (m, 1 H); MS (EI) *m/z* 218 M⁺.

Intermediario 54

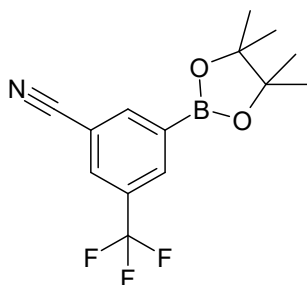
3-Bromo-5-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridina



Se agregó 2,2,2-trifluoroetanol (0.434 g, 4.34 mmol) a una suspensión de NaH (0.198 g, 4.96 mmol) en THF (10 mL). Cuando la evolución gaseosa se había detenido, se agregó una solución de (5-bromopiridin-3-il)metanosulfonato de metilo (véase WO2007/076247; 1.10 g, 4.13 mmol) en DMF. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y el solvente volátil se evaporó. La solución restante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice utilizando gradiente de elución con EtOAc en heptano para proporcionar 227 mg del compuesto del título (20% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.92 (q, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 7.87 (m, 1 H), 8.50 (m, 1 H), 8.66 (d, 1 H); MS (EI) *m/z* 269 M⁺.

Intermediario 55

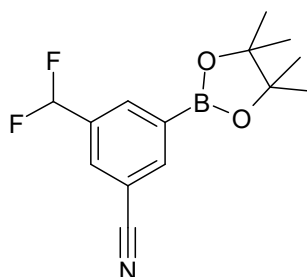
3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo



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

Intermediario 56

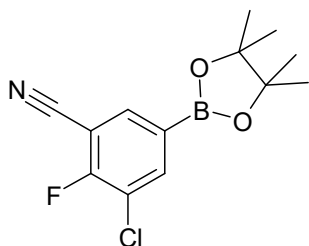
3-(Difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo



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

Intermediario 57

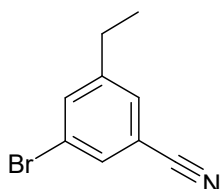
3-Cloro-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo



Una suspensión de 5-bromo-3-cloro-2-fluorobenzonitrilo (0.959 g, 4.09 mmol), 4,4',4'',5,5',5''-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2.08 g, 8.18 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.234 g, 0.29 mmol), y acetato de potasio (1.20 g, 12.3 mmol) en dioxano (15 mL), se colocó en un recipiente de microondas. La mezcla se desgasificó con una corriente de argón durante un par de minutos, y la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de diatomita, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando heptano/EtOAc (70/30) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (1.22 g, rendimiento cuantitativo): GC MS (EI) *m/z* 282 M⁺.

Intermediario 58

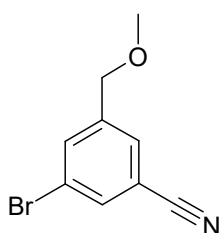
3-Bromo-5-etilbenzonitrilo



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

Intermediario 59

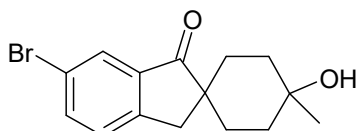
3-Bromo-5-(metoximetil)benzonitrilo



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

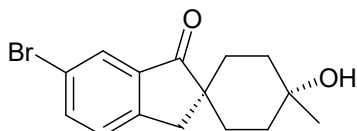
Intermediario 60

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



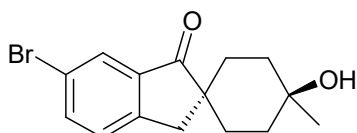
Se agregó cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 3.41 mL, 10.2 mmol), a -15 °C, y bajo Ar, a una solución de 6'-bromoespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (Intermediario 5 Método A Etapa 1, 3 g, 10.2 mmol) en THF (4 mL). La reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente y la mezcla se enfrió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

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



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (s, 3 H), 1.48 (m, 4 H), 1.60 (m, 4 H), 2.98 (s, 2 H), 4.39 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.85 (dd, 1 H); MS (ES-) *m/z* 307 [M-H]⁻, e

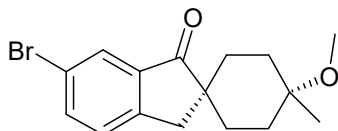
Isómero 2: (1*s*,4*s*)-6'-Bromo-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'*H*)-ona, (164 mg, 16% de rendimiento) con tiempo de retención 9.4 min:



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.10 (d, 2 H), 1.14 (s, 3 H), 1.43 (td, 2 H), 1.56 (d, 2 H), 1.95 (td, 2 H), 2.97 (s, 2 H), 4.11 (s, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.85 (dd, 1 H); MS (ES-) *m/z* 307 [M-H]⁻.

Intermediario 61

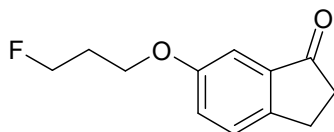
(1*r*,4*r*)-6'-Bromo-4-metoxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'*H*)-ona



Se disolvieron (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'*H*)-ona (Intermediario 60, Isómero 1, 0.114 g, 0.37 mmol) y yoduro de metilo (0.046 mL, 0.74 mmol) en THF (5 mL). Se agregó terc-pentóxido de potasio (1.7 M en tolueno, 0.282 mL, 0.48 mmol) por goteo, y la mezcla se agitó a 30 min. Se agregó terc-pentóxido de potasio (1.7 M en tolueno, 0.217 mL, 0.37 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se agregó una mezcla de agua (10 mL) y EtOAc (10 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (119 mg, 87% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (s, 3 H), 1.48 (br. s., 4 H), 1.53 (m, 4 H), 1.66 (m, 2 H), 1.83 (m, 2 H), 2.86 (s, 2 H), 3.17 (s, 3 H), 7.23 (d, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 323 [M+H]⁺.

Intermediario 62

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

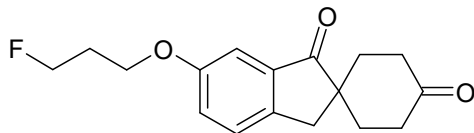


A una solución de 6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (3.0 g, 20 mmol) en THF (140 mL) se agregaron 3-fluoropropan-1-ol (1.67 mL, 22.3 mmol), trifenilfosfina (7.97 g, 30.4 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (5.98 mL, 30.4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Se agregó más 3-fluoropropanol (0.5 mL) y la mezcla se calentó hasta 45 °C. Después de 2 h, la mezcla se concentró, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 0-20% de EtOAc en heptano como eluyente, para producir 3.42 g (81% de rendimiento) del

compuesto del título: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.12 - 2.26 (m, 2 H), 2.68 - 2.76 (m, 2 H), 3.04 - 3.12 (m, 2 H), 4.14 (t, 2 H), 4.61 (t, 1 H), 4.70 (t, 1 H), 7.17 - 7.22 (m, 2 H), 7.38 (d, 1 H); MS (EI) m/z 208 M^+ .

Intermediario 63

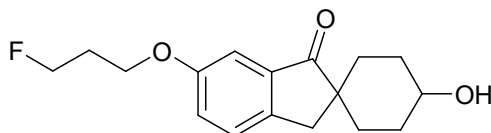
6'-(3-Fluoropropoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1',4(3'H)-diona



Una mezcla de 6-(3-fluoropropoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (Intermediario 62, 3.42 g, 16.4 mmol) y acrilato de metilo (3.26 mL, 36.1 mmol) en 2-Me THF (15 mL) se enfrió a 0 °C. Se agregó terc-butoxido de potasio (2.21 g, 19.71 mmol) en porciones. Después de agitarse durante 1 h a temperatura ambiente, se agregaron agua (22.5 mL) y KOH (0.921 g, 16.4 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4.5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3.14 g (66% de rendimiento) del compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.82 - 1.91 (m, 2 H), 2.13 - 2.27 (m, 4 H), 2.41 - 2.52 (m, 2 H), 2.70 (dt, 2 H), 3.16 (s, 2 H), 4.11 - 4.17 (m, 2 H), 4.60 (t, 1 H), 4.72 (t, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 2 H), 7.39 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 64

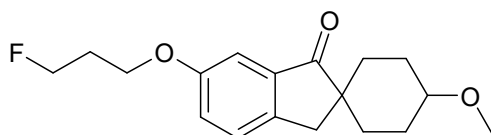
6'-(3-Fluoropropoxi)-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



Se disolvieron 6'-(3-fluoropropoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1',4(3'H)-diona (Intermediario 63, 3.14 g, 10.8 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) y MeOH (4.38 mL, 108 mmol). Se agregó complejo borano-trimetilamina (1.74 g, 23.8 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. Se agregó de una vez monohidrato de ácido cítrico (31.8 g, 151 mmol) seguido de la adición por goteo de agua (3.90 mL, 216 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h antes de disolverse con agua y se extrajo con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El producto se purificó utilizando gel de sílice cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de MeOH (0-10%) en DCM para proporcionar 1.94 g (61% de rendimiento) del compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: MS (ES+) m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 65

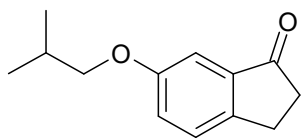
6'-(3-Fluoropropoxi)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



Se disolvió 6'-(3-fluoropropoxi)-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 64, 1.94 g, 6.64 mmol) en tetrahidrofurano (35 mL) bajo argón y se enfrió a 0 °C. Se agregó en porciones terc-butoxido de potasio (2.23 g, 19.9 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Se agregó yoduro de metilo (0.83 mL, 13.3 mmol). El baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (200 mL) y la solución resultante se repartió entre adicional agua (200 mL) y EtOAc (400 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El producto se aisló utilizando cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de EtOAc (0-50%) en heptano para proporcionar 0.611 g (30% de rendimiento) del compuesto del título: MS (ES+) m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 66

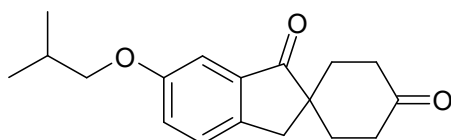
6-Isobutoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona



5 A una mezcla de 6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (5.0 g, 33.8 mmol) en DMF (170 mL) se agregó K_2CO_3 (9.33 g, 67.5 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (5.50 mL, 50.6 mmol). La mezcla anaranjada resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se calentó hasta 60 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 0-20% de EtOAc en heptano como eluyente proporcionó 4.98 g (72% de rendimiento) del compuesto del título: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 (d, 6 H), 2.10 (dt, 1 H), 2.69 - 2.75 (m, 2 H), 3.04 - 3.11 (m, 2 H), 3.75 (d, 2 H), 7.17 - 7.22 (m, 2 H), 7.37 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 205 $[M+H]^+$.

10 Intermediario 67

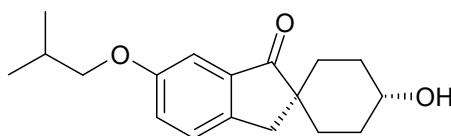
6'-Isobutoxispiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1',4(3'H)-diona



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

Intermediario 68

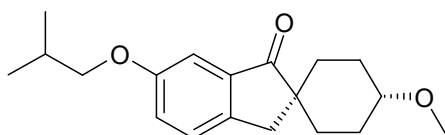
(1r,4r)-4-Hidroxi-6'-isobutoxispiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



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

25 Intermediario 69

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



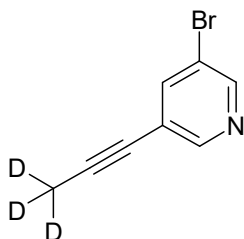
30 Se disolvió (1r,4r)-4-hidroxi-6'-isobutoxispiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 68, 1.2 g, 4.16 mmol) en 2-Me THF (12 mL) bajo una atmósfera inerte, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó yoduro de metilo (0.338 mL, 5.41 mmol) seguido de la adición en porciones de terc-butóxido de potasio (0.654 g, 5.83 mmol). La mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 1 h. Se agregó terc-butóxido de potasio (0.233 g, 2.08 mmol) y se continuó agitando. Después de otros 30 min, se agregó una porción nueva de terc-butóxido de potasio (0.070 g, 0.62 mmol) y se continuó agitando.

35 Después de un total de 4 h, se obtuvo la conversión total y se agregaron agua (6 mL) y salmuera (3 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 1.23 g (98% de rendimiento) del compuesto del título: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 (d, 6 H) 1.38 (m, 2 H) 1.50 (dt, 2 H) 1.78 (m, 2 H) 2.09 (m, 1

H) 2.15 (m, 2 H) 2.96 (s, 2 H) 3.27 (m, 1 H) 3.41 (s, 3 H) 3.75 (d, 2 H) 7.17 (d, 1 H) 7.21 (m, 1 H) 7.34 (dd, 1 H). MS (ES+) m/z 303 [M+H]⁺.

Intermediario 70

3-Bromo-5-[(²H₃)prop-1-yn-1-yl]piridina



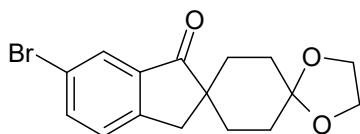
5

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

10

Intermediario 71

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



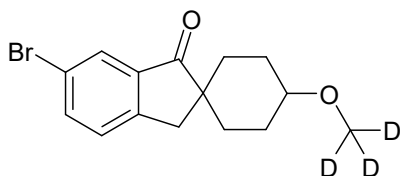
15

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

20

Intermediario 72

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



Se disolvió 6'-bromo-4-hidroxispiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 5 Etapa 2, 3 g, 10.2 mmol) (proporción 64:36 de isómeros (1r,4r) y (1s,4s)) en 2-Me THF (30 mL) bajo una atmósfera inerte y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó yodometano-d₃ (0.633 mL, 10.1 mmol) seguido de la adición en porciones de terc-butoxido de potasio (1.60 g, 14.2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó terc-butoxido de potasio (0.456 g, 4.07 mmol) y se continuó agitando. Después de otros 30 min, se agregó terc-butoxido de potasio (0.342 g, 3.05 mmol) y se continuó agitando. Después de un total de 4 h, se agregaron agua y salmuera. Las fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 0-15% de EtOAc en heptano como eluyente proporcionó 1.66 g (52% de rendimiento) del compuesto del título como una mezcla de isómeros (1r,4r) principal y

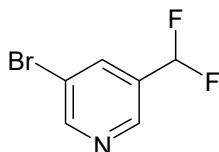
30

35

(1s,4s) secundario. Isómero principal: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.20 - 1.28 (m, 1 H), 1.32 - 1.43 (m, 1 H), 1.48 - 1.64 (m, 3 H), 1.77 (td, 1 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H), 2.12 - 2.20 (m, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 3.23 - 3.32 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 1 H), 7.87 - 7.90 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 73

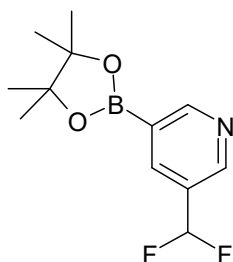
5 3-Bromo-5-(difluorometil)piridina



Se disolvió 5-bromonicotinaldehído (5.0 g, 26.9 mmol) en DCM (25 mL). La atmósfera se reemplazó con argón, y se agregó trifluoruro de dietilaminosulfuro (4.29 mL, 32.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 21 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con 15 mL NaHCO_3 sat, las fases se separaron y la capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando heptano/EtOAc 90/10 como eluyente para proporcionar el compuesto del título (3.66 g, 65% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.15 (t, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H); MS (EI) m/z 207 M^+ .

Intermediario 74

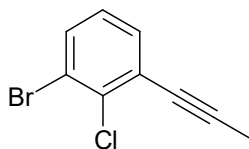
3-(Difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



Una suspensión de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (8.95 g, 35.2 mmol), 3-bromo-5-(difluorometil)piridina (Intermediario 73, 3.67 g, 17.6 mmol), acetato de potasio (5.19 g, 52.9 mmol) en dioxano (70 mL) se desgasificó con una corriente de argón durante un par de min. Se agregó $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 (0.179 g, 0.22 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo bajo N_2 durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar y se filtró. La torta de filtrado se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, gradiente de elución con EtOAc en n-heptano. El compuesto del título (2.0 g) que aún contenía algunas impurezas se utilizó como tal en la siguiente etapa: MS (EI) m/z 207 M^+ .

Intermediario 75

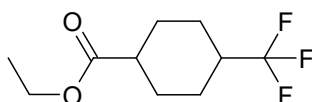
1-Bromo-2-cloro-3-(prop-1-ynil)benceno



A un recipiente para microondas se agregaron 1,3-dibromo-2-clorobenceno (780 mg, 2.89 mmol), trimetil(prop-1-ynil)silano (0.645 mL, 4.33 mmol), cobre yoduro (28 mg, 0.14 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 (118 mg, 0.14 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 8.66 mL, 8.66 mmol), diisopropilamina (1.23 mL, 8.66 mmol) y DMF anhidro (5 mL). El recipiente se tapó y se purgó con argón y la mezcla se irradió a 100 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM tres veces, se secó en un separador de fases y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100% heptanos como eluyente) para proporcionar 146 mg (22% de rendimiento) del compuesto del título. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.13 (s, 3 H) 7.24 (t, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.53 (dd, $J=7.57$, 1.26 Hz, 1 H) 7.74 (dd, $J=8.04$, 1.42 Hz, 1 H); MS (CI) m/z 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 76

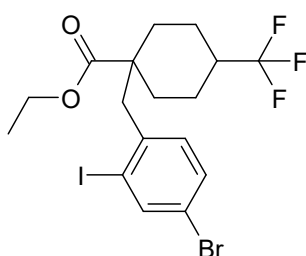
35 4-(Trifluorometil)ciclohexanocarboxilato



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

Intermediario 77

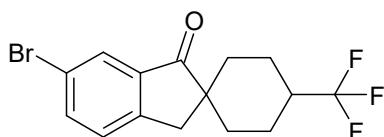
1-(4-Bromo-2-yodobencil)-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxilato de etilo



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

Intermediario 78

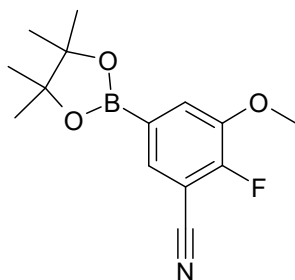
6'-Bromo-4-(trifluorometil)espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



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

Intermediario 79

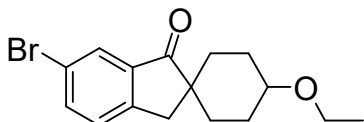
2-Fluoro-3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo



Un recipiente que contenía 2-fluoro-3-metoxibenzonitrilo (302 mg, 2.00 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (8 mg, 0.03 mmol) y bis(pinacolato)diboro (254 mg, 1.0 mmol) se insufló con argón, y se cargó con hexano (6 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se concentró y el producto en bruto se purificó en una columna de sílice (0-50% EtOAc/n-heptano) para proporcionar el compuesto del título (362 mg con 73% de pureza de conformidad con el HPLC): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.63 - 7.55 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 1.31 (s, 12 H); MS (EI) *m/z* 277 M⁺.

Intermediario 80

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



10

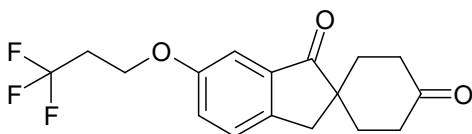
15

20

Se disolvieron 6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona como un 2:1 mezcla del isómeros (Intermediario 5 Etapa 2, 10.4 g, 34.1 mmol) y yoduro de etilo (3.6 mL, 44.3 mmol) en 2-MeTHF (100 mL) bajo N₂. Se agregó KO^t-Bu (7.65 g, 68.2 mmol) en porciones a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua (40 mL) y salmuera (25 mL) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 5 min. La mezcla se diluyó con salmuera y 2-Me-THF hasta que se formaron dos capas. Las fases se separaron. Se agregó carbón activado a la capa orgánica que se agitó durante 10 min. Se agregó tierra de diatomeas y la mezcla se agitó adicionalmente durante 5 min. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice y tierra de diatomitea, que se lavó con heptano/EtOAc 7:3. El filtrado se concentró. La secuencia de filtrado se repitió, para producir 4.0 g (36% de rendimiento) del compuesto del título (como una mezcla 2:1 de isómeros): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 1.22 (t, 3 H), 1.32 - 1.45 (m, 2 H), 1.45 - 1.52 (m, 2 H), 1.77 (dt, 2 H), 2.07 - 2.16 (m, 2 H), 2.98 (s, 2 H), 3.30 - 3.40 (m, 1 H), 3.57 (q, 2 H), 7.34 (d, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.87 (d, 1 H).

Intermediario 81

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



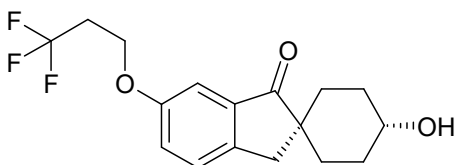
25

El compuesto del título (854 mg, 58% de rendimiento) se preparó utilizando el Método descrito para el Intermediario 63 a partir de 6-(3,3,3-trifluoropropoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (Intermediario 47, 1.08 g, 4.42 mmol) y acrilato de metilo (878 μL, 9.73 mmol): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.82 - 1.92 (m, 2 H), 2.17 - 2.27 (m, 2 H), 2.42 - 2.53 (m, 2 H), 2.60 - 2.75 (m, 4 H), 3.14 - 3.20 (m, 2 H), 4.22 - 4.27 (m, 2 H), 7.19 - 7.22 (m, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.41 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 327 [M+H]⁺.

30

Intermediario 82

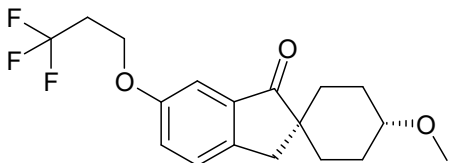
(1*r*,4*r*)-4-Hidroxi-6'-(3,3,3-trifluoropropoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



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

Intermediario 83

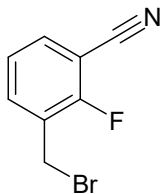
((1r,4r)-4-Metoxi-6'-(3,3,3-trifluoropropoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona



Se disolvió (1r,4r)-4-Hidroxi-6'-(3,3,3-trifluoropropoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 82, 357 mg, 1.09 mmol) en 2-Me THF (7 mL) bajo una atmósfera inerte, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó yoduro de metilo (88 μL , 1.41 mmol) seguido de la adición en porciones de terc-butóxido de potasio (171 mg, 1.52 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Quedó algo de alcohol por lo que se agregó más terc-butóxido de potasio (61 mg, 0.54 mmol) y se continuó agitando. Después de 30 min, se agregaron agua y salmuera. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 0-25% de EtOAc en heptano como eluyente proporcionó 201 mg (54% de rendimiento) del compuesto del título (que contenía 11% de otro Isómero): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.32 - 1.44 (m, 2 H), 1.51 (d, 2 H), 1.78 (td, 2 H), 2.12 - 2.21 (m, 2 H), 2.59 - 2.70 (m, 2 H), 2.97 (s, 2 H), 3.24 - 3.32 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 4.23 (t, 2 H), 7.16 - 7.23 (m, 2 H), 7.37 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 84

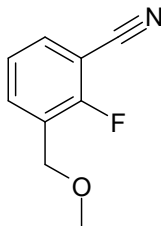
3-(Bromometil)-2-fluorobenzonitrilo



Se agregó NBS (1.729 g, 9.71 mmol) a una solución de 2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (1.25 g, 9.25 mmol) en acetonitrilo (25 mL). La mezcla que se obtuvo se sometió a reflujo, y se agregó anhídrido peroxibenzoico (0.045 g, 0.18 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de EtOAc en heptano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (1.39 g, 70% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.75 (s, 2 H) 7.43 (t, 1 H) 7.93 (t, 2 H); MS (EI) m/z 213 M^+ .

Intermediario 85

2-Fluoro-3-(metoximetil)benzonitrilo

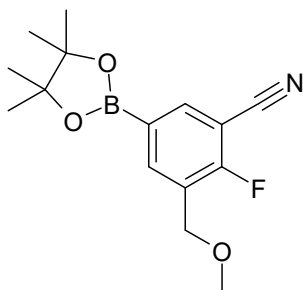


Se disolvió 3-(bromometil)-2-fluorobenzonitrilo (Intermediario 84, 1.39 g, 6.49 mmol) en MeOH (10 mL) y se agregó sodio metóxido (1.238 mL, 6.49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Esta mezcla se concentró y se repartió entre agua y EtOAc. Se separó la capa orgánica y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando EtOAc/heptanos como eluyente para proporcionar el compuesto

del título (0.900 g, 84% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.32 (s, 3 H) 4.52 (br. s, 2 H) 7.42 (t, 1 H) 7.77 - 7.84 (m, 1 H) 7.86 - 7.92 (m, 1 H); MS (EI) m/z 166 M^+ .

Intermediario 86

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



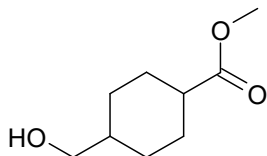
5

Se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.15 g, 4.53 mmol), di- μ -metoxobis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (45 mg, 0.07 mmol), y 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (72.9 mg, 0.27 mmol) a un recipiente de reacción. La atmósfera se reemplazó con argón. Se agregó hexano (10 mL), mientras se mantuvo la atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. El color de la mezcla de reacción se tornó rojo. Se agregó una solución de 2-fluoro-3-(metoximetil)benzonitrilo (Intermediario 85, 748 mg, 4.53 mmol) en hexano (10 mL), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un sistema de elución EtOAc/heptano para proporcionar 254 mg (19% de rendimiento) del compuesto del título: MS (EI) m/z 291 M^+ .

10

Intermediario 87

4-(Hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de metilo

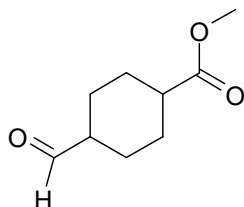


20

A una solución de ácido 4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (5.44 g, 29.2 mmol) en THF seco a -78°C , se agregó complejo borano-metil sulfuro (19.0 mL, 38.0 mmol) por goteo durante 20 min. La mezcla se agitó durante 3 h y se dejó que lentamente alcanzara temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó una vez con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (4.80 g, 95% de rendimiento) como una mezcla de dos diastereoisómeros: MS (EI) m/z 172 M^+ .

Intermediario 88

4-Formilciclohexanocarboxilato de metilo

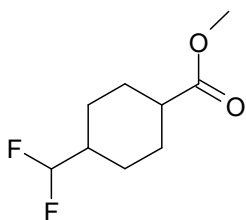


25

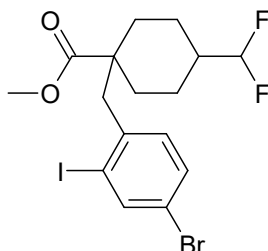
30

A una solución de 4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de metilo (Intermediario 87, 4.08 g, 23.7 mmol) en DCM se agregó NaHCO_3 (9.95 g, 118 mmol), seguido de periodinano Dess-Martin (12.1 g, 28.4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. Se agregó Et_2O (60 mL) seguido de una solución ac. de NaHCO_3 (1 M, 60 mL) y una solución 20% ac. de tiosulfato de sodio (40 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (4.0g, 99% de rendimiento): MS (EI) m/z 170 M^+ .

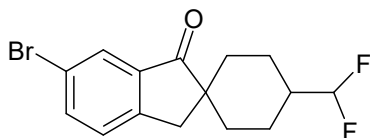
Intermediario 89

4-(Difluorometil)ciclohexanocarboxilato de metilo

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

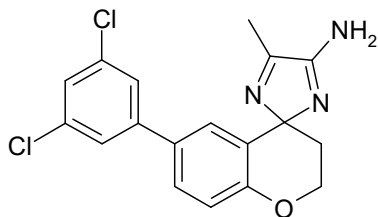
Intermediario 90**1-(4-Bromo-2-yodobencil)-4-(difluorometil)ciclohexanocarboxilato de metilo**

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

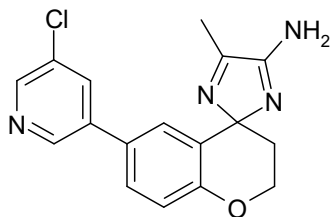
Intermediario 91**6'-Bromo-4-(difluorometil)espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona**

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

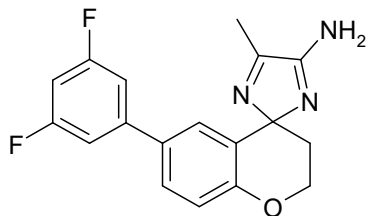
Todos los ejemplos e intermediarios que no queden englobados en las reivindicaciones se consideran como ejemplos e intermediarios de referencia.

Ejemplo 1**6-(3,5-Diclorofenil)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina**

Se mezclaron 6-bromo-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina (73 mg, 0.25 mmol, Intermediario 4), 3,5-diclorofenilácido borónico (95 mg, 0.50 mmol) y K_2CO_3 (83 mg, 0.60 mmol) en dioxano (2 mL) y se desgasificó mediante el insuflado de nitrógeno durante 5 min. Se agregó (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (10 mg, 0.01 mmol) y la mezcla se calentó en un recipiente tapado a 100 °C durante la noche. Se agregó (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (10 mg, 0.01 mmol) y se continuó calentando en un horno a microondas a 130 °C durante 2 x 1 h. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (13 mg, 14% de rendimiento): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.04 – 2.30 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 4.50 - 4.69 (m, 2 H), 4.88 (br s, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 7.22 – 7.35 (m, 4 H); MS (ES+) m/z 360 $[M+H]^+$.

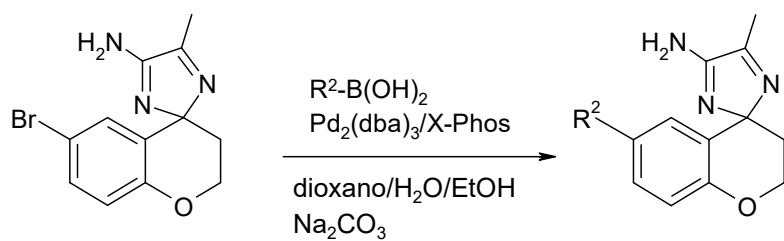
Ejemplo 2**6-(5-Cloropiridin-3-il)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina**

Se mezclaron 6-bromo-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina (60 mg, 0.20 mmol, Intermediario 4), ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico (62 mg, 0.40 mmol) y K_2CO_3 2M (ac., 0.20 mL, 0.41 mmol) en dioxano (5 mL) y se desgasificó mediante el insuflado de nitrógeno durante 5 min. Se agregó (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (8 mg, 10 μ mol) y la mezcla se calentó en un horno a microondas a 130 °C durante 1 h. La purificación mediante cromatografía preparativa HPLC proporcionó el compuesto del título (42 mg, 63% de rendimiento): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.17 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 4.59 (m, 2 H), 5.04 (br s, 2 H), 6.73 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 8.45 (m, 1 H), 8.55 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 327 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3**6-(3,5-Difluorofenil)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina**

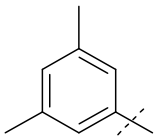
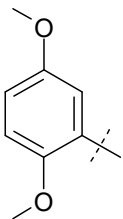
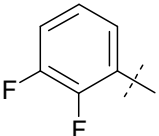
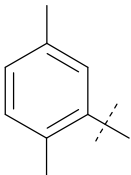
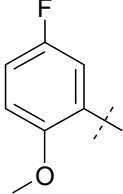
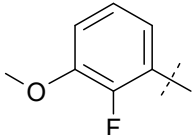
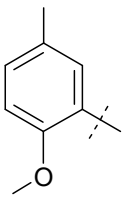
Se mezclaron 6-bromo-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina (Intermediario 4, 0.10 g, 0.34 mmol), ácido 3,5-difluorofenilborónico (0.11 g, 0.68 mmol) y K_2CO_3 2M (ac., 0.34 mL, 0.69 mmol) en dioxano (3 mL) y se desgasificó mediante insuflado con nitrógeno durante 5 min. Se agregó (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (14 mg, 20 μ mol) y la mezcla se calentó en un horno a microondas a 130 °C durante 1 h. La purificación mediante cromatografía preparativa proporcionó el compuesto del título (17 mg, 15% de rendimiento): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.25 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 4.57 (m, 2 H), 6.66 – 6.86 (m, 2 H), 6.89 – 7.05 (m, 3 H), 7.38 (d, 1 H), 8.1 – 9.0 (br m, 2 H); MS (ES+) m/z 328 $[M+H]^+$.

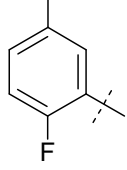
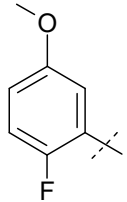
Ejemplos 4-12

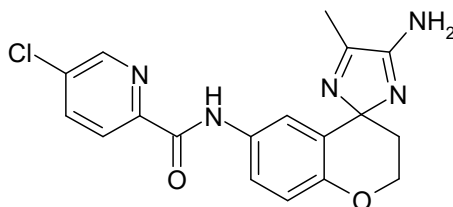


5 A una mezcla de 6-bromo-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina (Intermediario 4, 0.20 mmol, 1.0 eq) y el ácido borónico $R^2-B(OH)_2$ correspondiente (0.40 mmol, 2.0 eq) en una mezcla de 1,4-dioxano, EtOH y agua (2 mL, v:v:v = 4:1:1) se agregó $Pd_2(dba)_3$ (0.02 mmol, 0.1 eq) y X-Fos (0.02 mmol, 0.1 eq) seguido de Na_2CO_3 (0.40 mmol, 2.0 eq) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el compuesto respectivo en la Tabla 1.

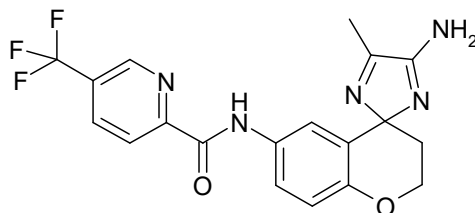
Tabla 1.

Ejem- plo	R ²	Nombre	Rendi- miento (mg)	Rendi- miento (%)	Se observó ión LC MS (ES+) m/z [M+H] ⁺
4		6-(3,5-Dimetilfenil)-5'- metilespiro [croman-4,2'-imidazol]- 4'-amina	20	32	320.1
5		6-(2,5-Dimetoxifenil)-5'- metilespiro [croman-4,2'-imidazol]-4'- amina	25	36	352.1
6		6-(2,3-Difluorofenil)-5'- metilespiro [croman-4,2'-imidazol]-4'- amina	17	26	328.1
7		6-(2,5-Dimetilfenil)-5'- metilespiro [croman-4,2'-imidazol]- 4'-amina	15	23	320.1
8		6-(5-Fluoro-2- metoxifenil)-5'- metilespiro [croman-4,2'-imidazol]- 4'-amina	23	35	340.1
9		6-(2-Fluoro-3- metoxifenil)-5'- metilespiro [croman-4,2'-imidazol]- 4'-amina	24	35	340.1
10		6-(2-Metoxi-5-metilfenil)- 5'-metilespiro [croman-4,2'-imidazol]- 4'-amina	29	43	336.1

11		6-(2-Fluoro-5-metilfenil)-5'-metilespiro [croman-4,2'-imidazol]-4'-amina	22	34	324.1
12		6-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-5'-metilespiro [croman-4,2'-imidazol]-4'-amina	20	29	340.1

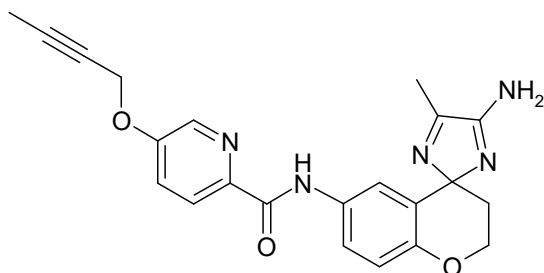
Ejemplo 13a**N-(4'-Amino-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-6-il)-5-cloropicolinamida**

Se agregó hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (58 mg, 0.30 mmol) a una suspensión de ácido 5-cloropiridina-2-carboxílico (37 mg, 0.23 mmol) en DCM (1.5 mL). La solución que se obtuvo se agitó durante 10 min y se agregó por goteo durante 2 min a una solución enfriada en hielo de 5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4',6-diamina (Intermediario 30, 54 mg, 0.23 mmol) y HCl 2 M (0.117 mL, 0.23 mmol) en DMF (1.5 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa. Las fracciones que contenía el producto se combinaron, y el solvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo acuoso se alcalinizó con NaHCO₃ (sat) y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para proporcionar un producto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4 g, gradiente de elución (EtOAc/MeOH/conc. NH₃) en heptano) para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 31% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.92 (br. s., 2 H), 2.23 (s, 3 H), 4.23 - 4.54 (m, 2 H), 6.56 (br. s., 2 H), 6.80 (d, 1 H), 7.05 (br. s., 1 H), 7.54 - 7.72 (m, 1 H), 8.04 - 8.12 (m, 1 H), 8.13 - 8.23 (m, 1 H), 8.72 (br. s., 1 H), 10.41 (s, 1 H); HPLC, MS (APCI⁺) *m/z* 370 [M+H]⁺.

Ejemplo 13c**N-(4'-Amino-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-6-il)-5-(trifluorometil)picolinamida**

El compuesto del título (44 mg, 46% de rendimiento) se preparó como se describe en el Ejemplo 13a a partir de ácido 5-(trifluorometil)picolínico (45 mg, 0.23 mmol) y 5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4',6-diamina (Intermediario 30, 54 mg, 0.23 mmol): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.85 - 1.98 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 4.30 - 4.50 (m, 2 H), 6.56 (s, 2 H), 6.81 (d, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 1 H), 7.62 - 7.71 (m, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 8.46 (dd, 1 H), 9.01 - 9.10 (m, 1 H), 10.57 (s, 1 H); MS (APCI⁺) *m/z* 404 [M+H]⁺.

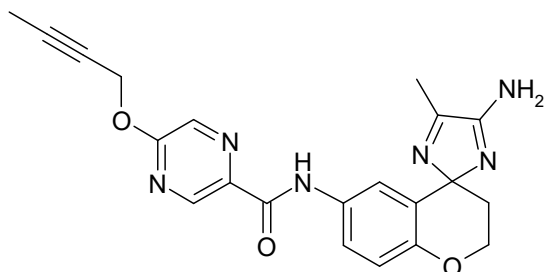
Ejemplo 13d**N-(4'-amino-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-6-il)-5-(but-2-iniloxi)picolinamida**



El compuesto del título (15 mg, 16% de rendimiento) se preparó como se describe en el Ejemplo 13a a partir de ácido 5-(but-2-iniloxi)picolínico (Intermediario 19, 45 mg, 0.24 mmol) y 5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4',6-diamina (Intermediario 30, 54.7 mg, 0.24 mmol): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.87 (t, 3 H), 2.03 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 2.39 (m, 3 H), 4.50 (m, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 4.76 (m, 2 H), 6.92 (d, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 9.61 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13e

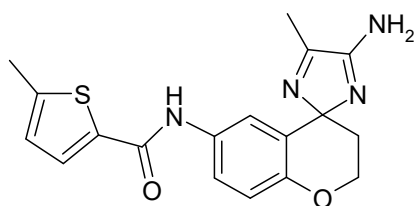
N-(4'-Amino-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-6-il)-5-(but-2-iniloxi)pirazina-2-carboxamida



El compuesto del título (28 mg, 24% de rendimiento) se preparó como se describe en el Ejemplo 13a a partir de ácido 5-(but-2-iniloxi)pirazina-2-carboxílico (Intermediario 36, 58 mg, 0.30 mmol) y 5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4',6-diamina (Intermediario 30, 63 mg, 0.27 mmol). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4 g sílice, gradiente de elución de (EtOAc/MeOH/conc. NH_3 (80/20/1) en heptano) seguido de cromatografía preparativa. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron. El aceite residual se solidificó mediante evaporación con EtOAc y heptanos: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.85 (t, 3 H), 1.88 - 1.96 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 4.28 - 4.48 (m, 2 H), 5.07 (q, 2 H), 6.55 (s, 2 H), 6.79 (d, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 8.84 (d, 1 H), 10.26 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13f

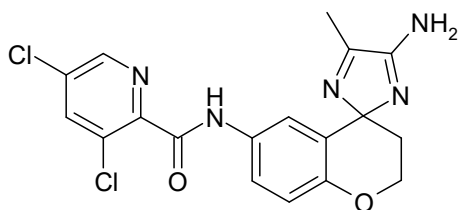
N-(4'-Amino-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-6-il)-5-metiltiofena-2-carboxamida



El compuesto del título (45.5 mg, 57% de rendimiento) se preparó como se describe en el Ejemplo 13a a partir de ácido 5-metilthiofena-2-carboxílico (32.1 mg, 0.23 mmol) y 5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4',6-diamina (Intermediario 30, 52 mg, 0.23 mmol): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.91 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 4.39 (m, 2 H), 6.55 (s, 2 H), 6.73 (d, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 9.86 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13i

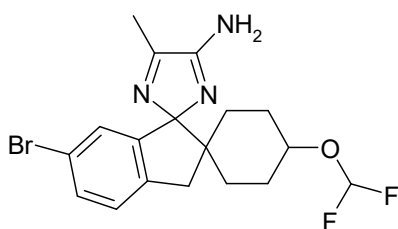
N-(4'-Amino-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-6-il)-3,5-dicloropicolinamida



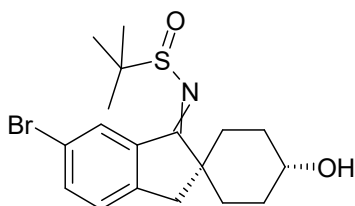
El compuesto del título (59 mg, 62% de rendimiento) se preparó como se describe en el Ejemplo 13a a partir de ácido 3,5-dicloropicolínico (45 mg, 0.23 mmol) y 5'-metilspiro[croman-4,2'-imidazol]-4',6-diamina (Intermediario 30, 54 mg, 0.23 mmol): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.82 - 2.01 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 4.29 - 4.49 (m, 2 H), 6.57 (s, 2 H), 6.75 - 6.85 (m, 2 H), 7.48 - 7.57 (m, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 10.39 (s, 1 H); MS (APCI⁺) *m/z* 404 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

6'-Bromo-4-(difluorometoxi)-5''-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina

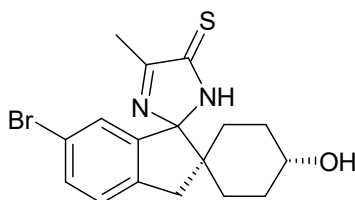


Etapa 1: N-((1*r*,4*r*)-5'-Bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'*H*)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida



Se sometieron a reflujo etóxido de titanio (0.733 mL, 3.56 mmol), 2-metil-2-propanosulfinamida (0.411 g, 3.39 mmol) y (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'*H*)-ona (Intermediario 5 Etapa 2 Isómero 1) (0.5 g, 1.69 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano seco (7.5 mL) durante 3 días. Se agregaron 2-metil-2-propanosulfinamida (0.411 g, 3.39 mmol), etóxido de titanio (0.733 mL, 3.56 mmol) y 2-metil-tetrahidrofurano (3 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante cuatro días más. La mezcla fría se agregó a una mezcla de MeOH (12.5 mL), NaHCO₃ (aq sat) (5 mL) y EtOAc (50 mL). La suspensión resultante se agitó durante 90 min y se filtró a través de una mezcla de tierra de diatomeas y Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de CHCl₃/MeOH (40:1-30:1-20:1) proporcionó el compuesto del título (0.398 g, 59% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 - 1.78 (m, 15 H), 1.83 (m, 2 H), 2.96 - 3.01 (m, 2 H), 3.44 (m, 1 H), 4.63 - 4.72 (m, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 1 H), 8.51 (br. s., 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 398 [M+H]⁺.

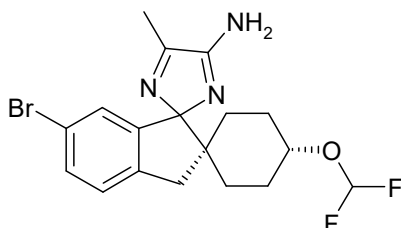
Etapa 2: (1*r*,4*r*)-6'-Bromo-4-hidroxi-5''-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''(3''*H*)-tiona



A N-((1*r*,4*r*)-5'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'*H*)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 15 Etapa 1) (2.21 g, 5.55 mmol) en dioxano (10 mL) bajo N₂ (g) se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano) (13.87 mL, 55.48 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. Se agregaron DCM y Et₂O lo que resultó en la formación de un sólido. El sólido se filtró y se lavó con Et₂O. El sólido se disolvió en DCM. NaHCO₃ (sat. ac.) se agregó y la mezcla se vertió en un separador de fases. La fase orgánica se recogió y se concentró. El residuo, que contenía (1*r*,4*r*)-6'-bromo-1'-imino-1',3'-dihidroxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-4-ol, y 2-oxopropanotioamida (Intermediario 2, 1.55 g, 15.0 mmol) se disolvió en MeOH seco (25 mL) y se calentó a 60 °C bajo N₂ (g) durante la noche. Se formó un

sólido y se filtró. El filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0-100 % de EtOAc en n-heptano proporcionó el compuesto del título (1.334 g, 63 % de rendimiento): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.05 - 1.32 (m, 4 H), 1.43 (m, 2 H), 1.70 m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.98 (d, 1 H), 3.06 (d, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 4.58 (d, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 12.34 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



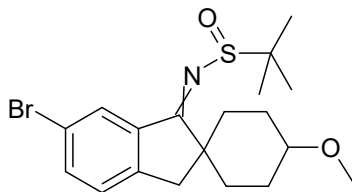
Se coevaporó (1r,4r)-6'-bromo-4-hidroxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-tione (Ejemplo 15 Etapa 2, 500 mg, 1.32 mmol) con MeCN seco dos veces luego de lo cual se suspendió en MeCN seco (19 mL), se agregó yoduro cuproso (25.1 mg, 0.13 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 5 min bajo argón. Se agregó ácido 2-(fluorosulfonil)difluoroacético (0.217 mL, 1.98 mmol) de una vez y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 1 h más se agregó ácido 2-(fluorosulfonil)difluoroacético (0.217 mL, 1.98 mmol). Después de calentarse durante otra hora, se agregaron agua, Et₂O y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Al residuo, que contenía (1r,4r)-6'-bromo-4-(difluorometoxi)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-tione, se agregó amoníaco (7 M en MeOH) (18 mL, 126 mmol) y la mezcla se sometió a microondas durante 40 min. a 100 °C. La mezcla se concentró y se re-disolvió en amoníaco (7 M en MeOH) (18 mL, 126 mmol) y se sometió al microondas durante 40 min. a 100 °C. La mezcla se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de CHCl₃/MeOH 30:1-20:1 proporcionó el compuesto del título (411 mg, 76% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.95 - 1.06 (m, 1 H), 1.35 - 1.54 (m, 5 H), 1.79 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.93 (d, 1 H), 3.04 (d, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 6.61 (s, 2 H), 6.65 (m, 2 H), 7.26 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 19

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

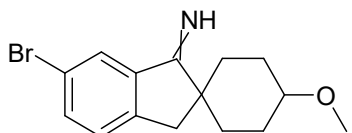
Método A

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



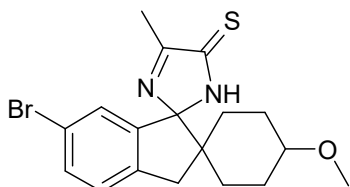
Se disolvieron 6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-ona (Intermediario 5 Método A Etapa 3, mezcla del isómeros, 1.14 g, 3.69 mmol), 2-metilpropano-2-sulfinamida (0.670 g, 5.53 mmol) y etóxido de titanio (1.519 mL, 7.37 mmol) en 2-Me THF (8 mL) y calentó a reflujo durante 26 h. La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

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



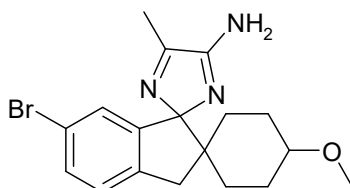
A una solución de N-(5'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Ejemplo 19 Etapa 1, mezcla de isómeros, 2 g, 4.85 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (25 mL) se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (12.12 mL, 48.50 mmol). Un precipitado blanco se formó inmediatamente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

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



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

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



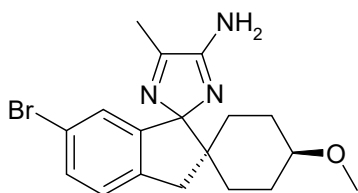
Se recogió 6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-tione (Ejemplo 19 Etapa 3, 0.936 g, 2.38 mmol) en amoníaco (7M en MeOH, 10 mL, 70.00 mmol) y la mezcla resultante se insufló con argón y calentó en el reactor de microondas a 120 °C durante 1 h. El solvente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

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

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

Mezcla isomérica 1

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

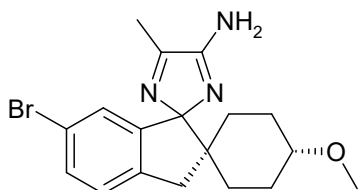


^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 1.15 - 1.25 (m, 2 H), 1.36 (td, 1 H), 1.45 - 1.59 (m, 2 H), 1.63 - 1.74 (m, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.98 - 3.06 (dd, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.32 (t, 1 H), 5.19 - 5.39 (m, 2 H), 6.75 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 y

Mezcla isomérica 2

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

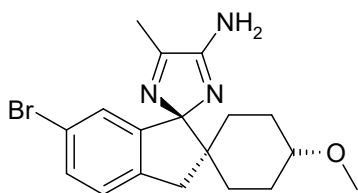


10 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.09 (td, 3.47 Hz, 1 H), 1.27 - 1.49 (m, 3 H), 1.62 - 1.74 (m, 2 H), 1.93 - 2.01 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 3.04 - 3.18 (m, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 6.90 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.38 (dd, 1.73 Hz, 1 H), MS (MM-ES+APCI)+ m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

15 Los isómeros de mezcla isomérica 2 se separaron utilizando SFC Berger Multigram II, con una columna LuxC4; 4.6*250 mm; 5 μm , y una fase móvil que consiste de MeOH 15% (que contenía 0.1% de DEA) y 85% de CO_2 a una tasa de flujo de 50 mL/min para proporcionar:

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

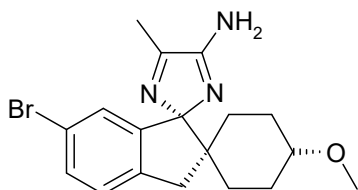


20

^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 1.05 (dd, 1 H), 1.23 (dt, 2 H), 1.39 (d, 1 H), 1.49 (ddd, 2 H), 1.81 - 1.89 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.94 - 3.10 (m, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 5.32 (br. s., 2 H), 6.75 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), MS (MM-ES+APCI)+ m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$; e

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

25



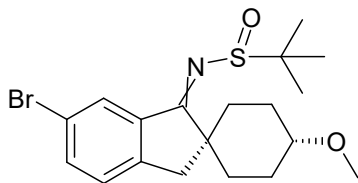
^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 1.00 - 1.09 (m, 1 H), 1.17 - 1.31 (m, 2 H), 1.39 (td, 1 H), 1.50 (ddd, 2 H), 1.86 (dt, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.94 - 3.10 (m, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 5.32 (br. s., 2 H), 6.76 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H), MS (MM-ES+APCI)+ m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

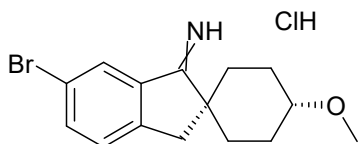
Se purificó 1.7 g de una mezcla que contenía (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (principal) y (1s,4s)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (secundario) mediante cromatografía preparativa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

Isómero 3 con configuración absoluta indeterminada (77 mg, 5% de rendimiento) con tiempo de retención 6.5 min: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05 - 1.17 (m, 2 H), 1.24 (td, 1 H), 1.36 - 1.54 (m, 2 H), 1.57 - 1.74 (m, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.85 - 3.07 (m, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 3.29 (br. s., 1 H), 6.58 (s, 2 H), 6.63 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.33 (dd, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 376 [M+H]⁺, e

Isómero 4 con configuración absoluta indeterminada (64 mg, 4% de rendimiento) con tiempo de retención 12 min: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05 - 1.17 (m, 2 H), 1.24 (td, 1 H), 1.36 - 1.55 (m, 2 H), 1.57 - 1.74 (m, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.85 - 3.06 (m, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 3.29 (br. s., 1 H), 6.58 (s, 2 H), 6.63 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.33 (dd, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 376 [M+H]⁺.

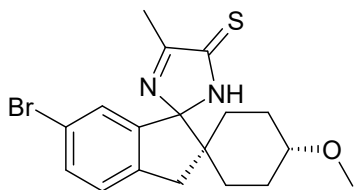
Método B**Etapas 1:N-((1r,4r)-5'-Bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

Se calentaron (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-ona (Intermediario 5 Método B Etapa 3, 31 g, 100 mmol), 2-metilpropano-2-sulfinamida (15.8 g, 130 mmol), 2-metil-tetrahidrofurano (200 mL) y etóxido de titanio (41.3 mL, 200 mmol) hasta 100 °C para proporcionar un azeótropo a 74 °C. La destilación azeotrópica continuó durante 8 h y posteriormente la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La destilación azeotrópica continuó durante 8 h adicionales y posteriormente la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó 2-Me THF adicional para proporcionar la concentración original de la mezcla. Se preparó una solución de ácido sulfúrico (11.14 mL, 200.5 mmol) y Na₂SO₄ (35.6 g, 250 mmol) en agua (150 mL). La mezcla de reacción se agregó durante 20 min a 4/5 del volumen de la solución ácida. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con la solución ácida restante, seguido de acetato de amonio (15.46 g, 200.5 mmol) en agua (75 mL) y agua (75 mL). La fase orgánica se concentró y se secó al vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (40.8 g, 99% de rendimiento): MS (ES+) *m/z* 412 [M+H]⁺.

Etapas 2:Hidrocloreto de (1r,4r)-6'-Bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-imina

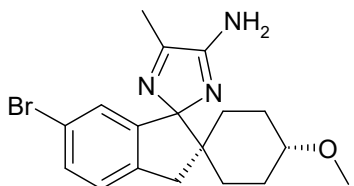
Se agregó por goteo HCl (2 M en Et₂O, 99 mL, 197 mmol) durante 5 min a N-((1r,4r)-5'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 19 Etapa 1, 40.8 g, 98.9 mmol) disuelta en Et₂O (30 mL) y DCM (30 mL). La mezcla se agitó durante 60 min antes de filtrarse.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

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



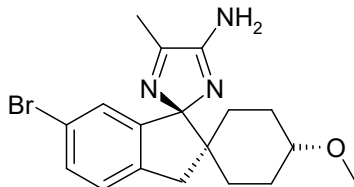
Se repartió hidrocloreto de (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina (Ejemplo 19 Etapa 2, 95 g, 200 mmol) (que contenía 30% de hidrocloreto de (1s,4s)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina) entre DCM (600 mL) y NaOH 2 M ac. (400 mL). La fase orgánica se concentró y se agregó 2-propanol (200 mL) y la mezcla se concentró. Se calentó el (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina, ortoformato de trimetilo resultante (66 mL, 602 mmol) y 2-propanol (300 mL) hasta 80 °C. Se agregó 2-oxopropanotioamida (51.5 g, 500 mmol) en 2-propanol (250 mL) durante 40 min mientras se mantuvo la temperatura por encima de los 65 °C. La reacción se agitó a 75 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a ~ ½ del volumen y se dejó a 0 °C durante la noche. Un sólido se formó que se filtró, y se secó en a vacío a 40 °C durante 3 h para proporcionar el compuesto del título (61.24 g, 78% de rendimiento, que contenía 14% de (1s,4s)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-inden-1',2'-imidazol]-4''(3''H)-tiona): MS (EI) *m/z* 392 *M*⁺.

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



Se colocó (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-tiona (Ejemplo 19 Etapa 3, 22.7 g, 57.7 mmol) y amoníaco (7 M en MeOH, 180 mL, 1.26 mol) en un reactor a presión y calentó hasta 74 °C durante la noche. El residuo se dejó que alcanzara temperatura ambiente y la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre ácido cítrico 2 M (400 mL) y EtOAc (400 mL). Se filtró cualquier material insoluble y se determinó que había material de partida sin reaccionar. La fase orgánica (org 1) se concentró al vacío para proporcionar material de partida adicional sin reaccionar. A la fase acuosa se agregó EtOAc (300 mL) y se agregó 50% de NaOH hasta un pH ~12, y la mezcla se agitó durante 10 min. La fase orgánica resultante (org 2) se guardó. Se combinaron el residuo de org 1, y el sólido que se filtró y se suspendió en amoníaco (7 M en MeOH, 180 mL, 1.26 mmol) y se colocó en un reactor a presión y se calentó 100 °C durante la noche. La solución que se obtuvo se concentró al vacío. El residuo se repartió entre ácido cítrico 2 M (300 mL) y EtOAc (300 mL). A la fase acuosa se agregó EtOAc (300 mL) y se agregó 50% de NaOH hasta un pH ~12, y la mezcla se agitó durante 10 min. La fase orgánica se combinó con org 2 anterior. Se agregó carbón activado a la fase orgánica y la mezcla se agitó durante 30 min antes de filtrarse a través de tierra de diatomita. La fase orgánica se concentró y se secó al vacío durante la noche para proporcionar un sólido. Al sólido se agregó éter diisopropilo (125 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y el sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título (equivalente al Ejemplo 19 mezcla isomérica 2 anterior) (15 g, 69% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.93 (m, 1 H) 1.1-1.25 (m, 2 H) 1.35-1.45 (m, 3 H) 1.81 (br. d, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.87-3.03 (m, 3 H) 3.18 (s, 3 H) 6.59 (br. s., 2 H), 6.64 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H); ES+) *m/z* 376 [*M*+H]⁺.

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



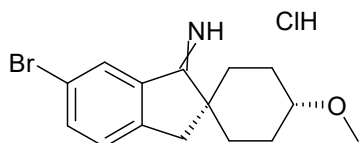
A un recipiente de fondo redondo de 1 L se agregó (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 61 g, 162 mmol), EtOH (99.5%, 600 mL) y agua (60 mL) para proporcionar una mezcla homogénea que se calentó hasta 70 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura elevada seguido de la adición de ácido D(+)-10-canforsulfónico (18.8 g, 81.0 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h y se dejó que alcanzara 20 °C durante 2 h seguido de agitación a 20 °C durante 12 h. La mezcla se filtró para proporcionar un sólido que se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 10 h para proporcionar el compuesto del título como una sal D(+)-10-canforsulfónico (37 g; 37% de rendimiento). La proporción enantiomérica se determinó mediante el análisis en un sistema SFC Berger Analytix equipado con una columna Chiralpak AD-H (4.6*250 mm; 5µm) y una fase

móvil que consiste de 10% de MeOH (que contenía 0.1% de DEA) y 90% de CO₂ a una tasa de flujo de 3 mL/min. El primer pico con tiempo de retención 3.68 min (área 2.5%) correspondiente a (1*r*,1'*S*,4*S*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina, equivalente al Isómero 2. El segundo pico con tiempo de retención 4.58 min (área 97.5%) correspondiente al compuesto del título (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina, equivalente a Isómero 1.

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

10 Método C

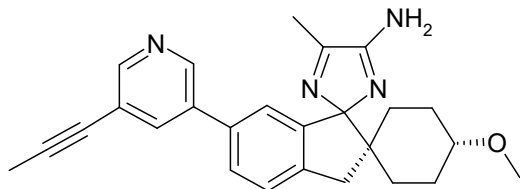
Hidroccloruro de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'*H*)-imina



Se hizo reaccionar (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'*H*)-ona (Intermediario 5 Etapa 3 Método C, 19.20 g a 91% ensayo NMR, 56.5 mmol) con 2-metilpropano-2-sulfonamida (8.90 g, 73.5 mmol) mediante calentamiento con etóxido de titanio (IV) (24 mL, 115 mmol) y 2-metil-tetrahidrofurano (44 mL) a aproximadamente 82 °C. Se destilaron tres porciones del disolvente (aproximadamente 26 mL por porción) después de 0.5 h, 7.5 h y 8 h de períodos de calentamiento respectivamente y se agregó más 2-metil-tetrahidrofurano (26 mL por porción, tres porciones) después de completar cada destilación. Se destiló una porción adicional del disolvente (aproximadamente 26 mL) después de 17.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (52.5 mL) y se agregó gradualmente a una solución (92 mL, 113 g) que se preparó a partir de Na₂SO₄ (17.9% p/p), agua (72.2% p/p) y ácido sulfúrico (9.9% p/p) durante aproximadamente 4 min. Se usó DCM (52.5 mL) para lavar el recipiente de reacción y el embudo de adición y se agregó al recipiente de elaboración. Después de la separación de las capas, la fase orgánica se lavó con una mezcla de agua (17.5 mL) y una solución (18.5 mL, 23 g) que se preparó a partir de Na₂SO₄ (17.9% p/p), agua (72.2% p/p) y ácido sulfúrico (9.9% p/p). La mezcla se agitó con Na₂SO₄ (8.75 g) durante aproximadamente 6 h. La suspensión se filtró y la torta de filtrado se lavó con DCM (17.5 mL). Los filtrados combinados se concentraron mediante la destilación del disolvente (aproximadamente 108 mL). Se agregó DCM adicional (52.5 mL) y se destiló el mismo volumen del disolvente (52.5 mL). La solución seca se enfrió a aproximadamente 20 °C y se diluyó con DCM (17.5 mL) y EtOH (8.7 mL). Se agregó gradualmente HCl (2 M en Et₂O) (34 mL, 68 mmol), durante aproximadamente 20 min. La suspensión resultante se mantuvo a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 45 min antes de filtrar. La torta de filtrado se lavó con una solución (17.5 mL por porción, tres porciones) que se preparó a partir de volúmenes iguales de DCM y Et₂O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título que contenía aproximadamente 4% de otro isómero (17.41 g a 88% p/p ensayo NMR, 44.4 mmol, 79% de rendimiento) (se detectó DCM residual a 6.8% p/p y cloruro de amonio 2.9% p/p en el ensayo NMR): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (m, 2 H), 1.70 (d, 2 H), 1.98 (m, 2 H), 2.10 (m, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 3.23 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 7.61 (d, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 12.90 (br s, 2 H).

Ejemplo 20a

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



40 Método A

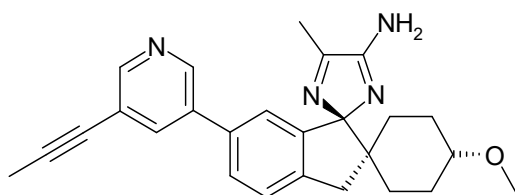
Se mezclaron ácido 5-(prop-1-inil)piridin-3-ilborónico (Intermediario 15, 0.044 g, 0.27 mmol), (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 19 Método A Etapa 4, 0.085 g, 0.23 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (9.29 mg, 0.01 mmol), K₂CO₃ (2M ac., 1.355 mL, 0.68 mmol) y 2-metil-tetrahidrofurano (0.5 mL) y calentó hasta 100 °C utilizando un MW durante 2x30 min. Se agregaron 2-metil-tetrahidrofurano (5 mL) y H₂O (5 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DCM y se lavó con H₂O. La fase orgánica se separó a través de un separador de fases y se secó al vacío. El producto en bruto se purificó con cromatografía preparativa. El disolvente se evaporó y la fase

H₂O se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó a través de un separador de fases y se secó para proporcionar el compuesto del título (0.033 g, 36% de rendimiento), ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 1.04 - 1.13 (m, 1 H), 1.23 - 1.35 (m, 2 H), 1.44 (td, 1 H), 1.50 - 1.58 (m, 2 H), 1.84 - 1.91 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 3.00 (ddd, 1 H), 3.08 (d, 1 H), 3.16 (d, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 5.25 (br. s., 2 H), 6.88 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.85 (t, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 413 [M+H]⁺.

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

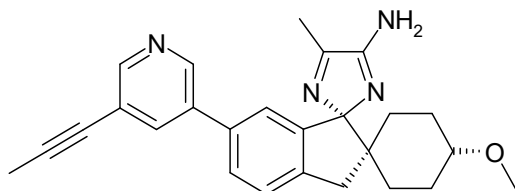
Se purificó (1*r*,4*r*)-4-Metoxi-5"-metil-6'-(5-prop-1-in-1-ilpiridin-3-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 20a, 0.144 g, 0.35 mmol) utilizando cromatografía preparativa (SFC Berger Multigram II, Columna: Chiralcel OD-H; 20*250 mm; 5µm, Fase móvil: 30% de MeOH (que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

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



¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 1.07 - 1.17 (m, 1 H), 1.23 - 1.39 (m, 2 H), 1.47 (td, 1 H), 1.57 (ddq, 2 H), 1.86 - 1.94 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.98 - 3.07 (m, 1 H), 3.11 (d, 1 H), 3.20 (d, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 5.30 (br. s., 2 H), 6.91 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.88 (t, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.67 (d, 1 H), MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 413.2 [M+H]⁺; e

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

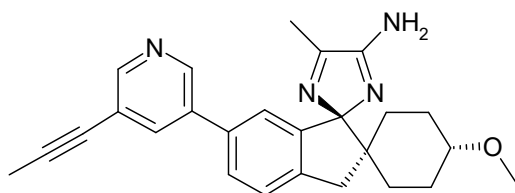


¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 1.02 - 1.13 (m, 1 H), 1.20 - 1.35 (m, 2 H), 1.44 (d, 1 H), 1.54 (ddd, 2 H), 1.84 - 1.91 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 3.00 (tt, 1 H), 3.08 (d, 1 H), 3.16 (d, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 5.26 (br. s., 2 H), 6.88 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.84 (t, 1 H), 8.48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

Método B

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

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



Método C

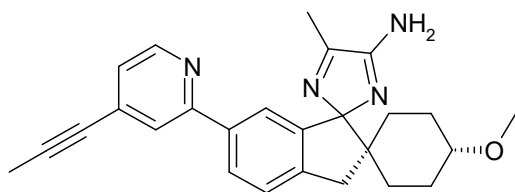
Una solución de (1r,4r)-4-metoxi-5''-metil-6'-(5-prop-1-in-1-ilpiridin-3-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 20a Método B, 4.85 g, 11.76 mmol) y EtOH (75 mL) se agitó a 55 °C. Se agregó una solución de ácido (+)-di-p-toluoil-D-tartárico (2.271 g, 5.88 mmol) en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

Método D

A un recipiente de fondo redondo de 500 mL se agregó (1r, 1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina como la sal del ácido D(+)-10-canforsulfónico (Ejemplo 19 Método B Etapa 5, 25.4 g, 41.7 mmol), KOH 2 M ac. (100 mL) y 2-metil-tetrahidrofurano (150 mL). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente luego de lo cual la mezcla se transfirió a un embudo separador y se dejó reposar. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con K_2CO_3 2 M ac. (100 mL). La fase orgánica se transfirió a un recipiente de fondo redondo de 500 mL seguido de la adición de ácido 5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-ilborónico (Intermediario 15, 6.72 g, 41.74 mmol), K_2CO_3 (2.0 M, 62.6 mL, 125.21 mmol). La mezcla se desgasificó mediante el insuflación de Ar a través de la solución durante 5 min. A la mezcla se agregó tetracloropaladato de sodio(II) (0.307 g, 1.04 mmol) y sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (0.560 g, 2.09 mmol) seguido del calentamiento de la mezcla a reflujo (80 °C) durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 2-Me-THF (2x100 mL). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y se trataron con carbón activado. La mezcla se filtró por tierra de diatomeas y la torta de filtrado se lavó con 2-Me-THF (2x20 mL), y el filtrado se concentró para proporcionar 17.7 g que se combinaron con 2.8 g de otras realizaciones. El material se disolvió en 2-Me-THF bajo calentamiento y se colocó en sílice (~500 g). La elución con 2-Me-THF/ Et_3N (100:0-97.5:2.5) proporcionó el producto. El disolvente se evaporó, posteriormente se co-evaporó con EtOH (absoluto, 250 mL) para proporcionar (9.1 g, 53% de rendimiento). La sal-HCl se preparó para purificar el producto adicionalmente. El producto se disolvió en CH_2Cl_2 (125 mL) bajo calentamiento suave, se agregó HCl en Et_2O (~15 mL) en Et_2O (100 mL), seguido de la adición de Et_2O (~300 mL) para proporcionar un precipitado que se filtró y se lavó con Et_2O para proporcionar la sal-HCl. Se agregaron CH_2Cl_2 y NaOH 2 M ac. y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró y se co-evaporó con MeOH. El sólido que se formó se secó durante la noche en un horno de vacío a 45 °C para proporcionar el compuesto del título (7.4 g, 43% de rendimiento): 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.97 (d, 1 H) 1.12 - 1.30 (m, 2 H) 1.37 - 1.51 (m, 3 H) 1.83 (d, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.89 - 3.12 (m, 3 H) 3.20 (s, 3 H) 6.54 (s, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 7.54 (d, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.51 (d, 1 H) 8.67 (d, 1 H); HRMS-TOF (ES+) m/z 413.2338 $[M+H]^+$ (calculado 413.2341); de pureza enantiomérica >99.5%; Intensidad NMR 97.8±0.6% (no incluye agua).

Ejemplo 20b

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

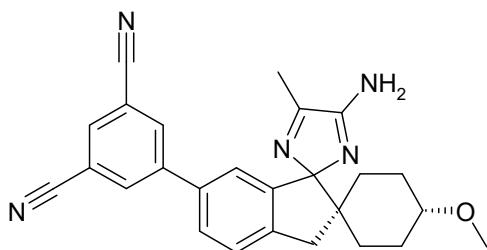


Se recogieron (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 50 mg, 0.13 mmol), acetato de potasio (26.1 mg, 0.27 mmol), bis(pinacolato)diboro (37.1 mg, 0.15

mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ aducto (5.43 mg, 6.64 μmol) en dioxano (1 mL) en un recipiente para microondas. Se tapó el recipiente de reacción y se calentó a 110 °C durante 20 min en un iniciador Biotage. Después de enfriar, se agregaron K_2CO_3 (36.7 mg, 0.27 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (7.68 mg, 6.64 μmol) y agua (0.300 mL) seguido de 2-cloro-4-(prop-1-inil)piridina (Intermediario 32, 22.16 mg, 0.15 mmol) en dioxano (0.5 mL). Se tapó el recipiente de reacción y se calentó a 110 °C durante 30 min en un iniciador Biotage. Después de enfriar, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de EtOAc en heptano (0-100%), posteriormente EtOAc:MeOH (9:1) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 32% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0.95 (m, 1 H), 1.12 - 1.31 (m, 2 H), 1.39 - 1.54 (m, 3 H), 1.77 - 1.87 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.90 - 3.12 (m, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 6.56 (m, 2 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 8.55 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI) $^+$ m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 20c

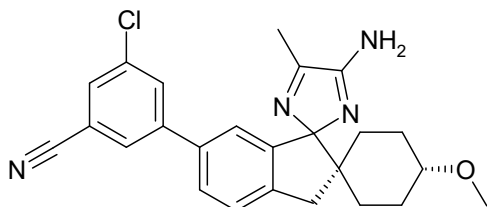
5-[(1*r*,4*r*)-4"-Amino-4-metoxi-5"-metil-3'-H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]benceno-1,3-dicarbonitrilo



El compuesto del título (79 mg, 53% de rendimiento) se preparó como se describe en el Ejemplo 20d a partir de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'-H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 133 mg, 0.35 mmol), y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isofalonnitrilo (L. Echegoyen, F. Diederich et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4659-4673) (135 mg, 0.53 mmol): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0.90 - 1.04 (m, 1 H), 1.10 - 1.30 (m, 2 H), 1.34 - 1.52 (m, 3 H), 1.83 (d, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.86 - 3.13 (m, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 6.54 (s, 2 H), 6.96 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.34 - 8.42 (m, 3 H); MS (APCI) $^+$ m/z 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 20d

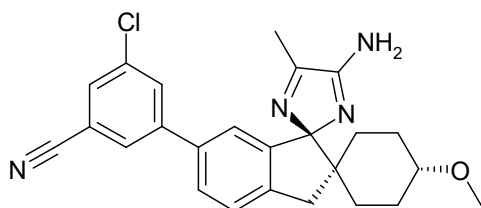
3-[(1*r*,4*r*)-4"-Amino-4-metoxi-5"-metil-3'-H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-clorobenzonitrilo



Método A

Se mezclaron tetracloropaladato de sodio(II) (3 mg, 10 μmol), sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (5 mg, 0.02 mmol), (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'-H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 71 mg, 0.19 mmol), 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 35, 75 mg, 0.28 mmol), y K_2CO_3 2 M ac. (0.29 mL, 0.57 mmol) en dioxano (2 mL) y la mezcla se desgasificó durante un par de min. mediante una corriente de N_2 (g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Se agregaron agua y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (25 g sílice, gradiente de elución de EtOAc a una mezcla de EtOAc/MeOH/ NH_3 conc.). El material que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa. Las fracciones puras se combinaron y el disolvente orgánico se evaporó. El residuo se repartió entre NaOH 1 M ac. y EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 38% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0.90 - 1.03 (m, 1 H), 1.10 - 1.31 (m, 2 H), 1.34 - 1.53 (m, 3 H), 1.74 - 1.89 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.87 - 3.14 (m, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 6.55 (br. s., 2 H), 6.89 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.95 (d, 2 H), 8.01 (s, 1 H); MS (APCI) $^+$ m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-[(1*r*,1'*r*,4*r*)-4"-Amino-4-metoxi-5"-metil-3'-H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-clorobenzonitrilo (isómero 1)



Método B

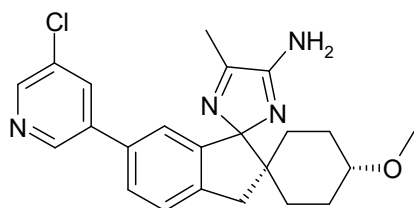
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 20d anterior a partir de (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 isómero 1) en dos partidas separadas (143 mg, 0.38 mmol y 48 mg, 0.13 mmol). Después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida y cromatografía preparativa, el producto se liofilizó de acetonitrilo y agua. El producto obtenido se secó adicionalmente al vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del título como un enantiómero simple (127 mg, 58% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.97 (td, 1 H), 1.10 - 1.30 (m, 2 H), 1.34 - 1.51 (m, 3 H), 1.83 (d, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.88 - 3.13 (m, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 6.55 (s, 2 H), 6.89 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.95 (dt, 2 H), 8.02 (t, 1 H); MS (APCI⁺) *m/z* 433 [M+H]⁺.

Método C

Se agitaron (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina como una sal del ácido D(+)-10-canforsulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 36.6 g, 60.1 mmol), 2-metil-tetrahidrofurano (440 mL) y KOH 2 M ac. (330 mL) durante 30 min. La fase orgánica se lavó con K₂CO₃ 2 M ac. (148 mL). Se agregó 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 35, 24.97 g, 62.5 mmol) y K₂CO₃ 2 M acuoso (90 mL, 180.4 mmol) a la fase orgánica. La mezcla se desgasificó. Se agregó tetracloropaladato de sodio(II) (0.456 g, 1.50 mmol) y sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfinio)propano (0.832 g, 3.01 mmol) seguido de calentamiento a reflujo bajo N₂(g). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 220 min. A la mezcla se agregó 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo adicional (0.600 g, 1.50 mmol) seguido de reflujo bajo N₂(g) 140 min. adicionales. La mezcla se dejó que alcanzara 20 °C seguido de agitación de la mezcla durante 30 min. a 20 °C. A la mezcla se agregó agua (210 mL) y 2-Me-THF (211 mL) seguido de agitación durante 10 min. La fase orgánica se lavó con salmuera (211 mL) y agua (211 mL). La fase orgánica se destiló varias veces agregando 2-Me-THF adicional. La mezcla se concentró para proporcionar un sólido. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂; 2% de NH₃ en MeOH, 2% de MeOH, 96% DCM; R_f=0.35) para proporcionar producto como un sólido. Al sólido se agregó 99.5% de EtOH (150 mL) seguido de la destilación de la mezcla bajo presión reducida para proporcionar un sólido. El procedimiento se repitió 4 veces. Al sólido se agregó 99.5% de EtOH (270 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura interna=70 °C. La mezcla se enfrió durante 2 h a 45 °C durante lo cual sucedió la cristalización seguido de agitación a 45 °C durante 6 h. La mezcla se dejó que alcanzara 22 °C durante 1 h y se agitó a 22 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 5 °C y se agitó durante 3 h seguido de filtración para proporcionar un sólido que se lavó con 99.5% de EtOH frío (70 mL) para proporcionar el producto como un sólido que se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 20 h para proporcionar el compuesto del título (15.66 g; 60% de rendimiento). El exceso enantiomérico se midió a 99.5% en un sistema SFC Berger Analytix equipado con una columna Chiralpak OD-H (4.6*250 mm; 5μm) y una fase móvil que consiste en MeOH 35% (que contenía 0.1% de DEA) y 65% de CO₂. El primer pico con tiempo de retención 1.87 min (área 99.75%) correspondiente al compuesto del título 3-[(1r,1'R,4R)-4''-amino-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il]-5-clorobenzonitrilo. El segundo pico con tiempo de retención 4.08 min (área 0.25 %) correspondiente a 3-[(1r,1'S,4S)- 4''-amino-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il]-5-clorobenzonitrilo: HRMS-TOF (ES⁺) *m/z* 433.1801 [M+H]⁺ (calculado: 433.1795); Intensidad NMR 90.0±0.2 % (se detectó disolvente residual etanol a 7.2±0.1 %). Otros datos analíticos (NMR, MS, HPLC) en conformidad con aquellos descritos previamente para el compuesto.

Ejemplo 20e

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

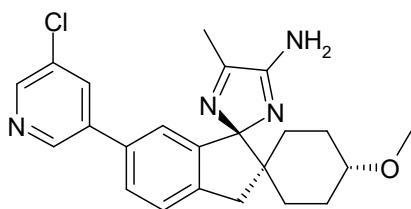


Método A

Se agregó tetracloropaladato de sodio(II) (3.13 mg, 10.63 μmol), sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (5.71 mg, 0.02 mmol), (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19

(80 mg, 0.21 mmol) y ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico (35.2 mg, 0.21 mmol) a un recipiente. Se agregó 2-metil-tetrahidrofurano (1 mL) y K_2CO_3 (2M ac.) (0.319 mL, 0.64 mmol) y el recipiente se insufló con Ar (g) y se tapó. La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 90 °C durante 30 min. Se agregó agua y el residuo se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas se secaron utilizando un separador de fases y se concentraron. El producto en bruto se purificó con cromatografía preparativa. Las fracciones deseadas se concentraron. Se agregaron agua y DCM y las fases se vertieron en un separador de fases. La fase orgánica se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 37% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.98 (td, 1 H), 1.13 - 1.29 (m, 2 H), 1.37 - 1.50 (m, 3 H), 1.83 (d, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.91 - 2.98 (m, 1 H), 3.00 (d, 1 H), 3.09 (d, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 6.54 (br. s., 2 H), 6.85 - 6.90 (m, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.57 (dd, 1 H), 8.09 (t, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.71 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(1r,1'R,4R)-6'-(5-cloropiridin-3-il)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (isómero 1)

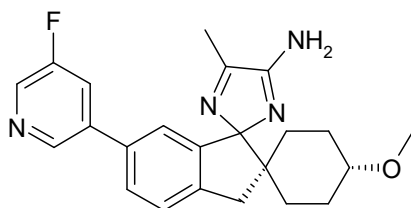


Método B

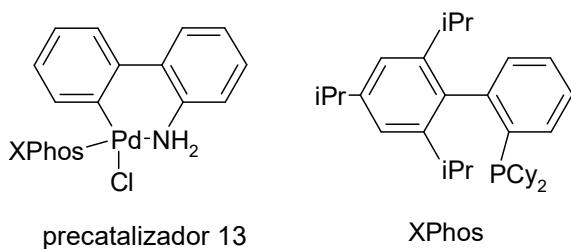
Se agregaron tetracloropaladato de sodio(II) (0.015 g, 0.05 mmol), sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (0.014 g, 0.05 mmol), (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 19 isómero 1, 0.190 g, 0.50 mmol) y ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico (0.100 g, 0.61 mmol) a un recipiente. Se agregaron 2-metil-tetrahidrofurano (3 mL) y carbonato de potasio (2M ac.) (0.757 mL, 1.51 mmol) y el recipiente se insufló con Ar (g) y se tapó. La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 90 °C durante 30 min. Se agregó agua y el residuo se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con MgSO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó utilizando cromatografía ultrarrápida (25g SiO_2 , 5% isocrático NH_3 0.1 M en MeOH en DCM). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0.085 g, 41% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06 - 1.21 (m, 1 H), 1.27 - 1.44 (m, 2 H), 1.44 - 1.56 (m, 1 H), 1.56 - 1.70 (m, 2 H), 1.96 (d, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 3.09 (t, 1 H), 3.17 (d, 1 H), 3.26 (d, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 8.03 - 8.09 (m, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 20f

(1r,4r)-6'-(5-Fluoropiridin-3-il)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina



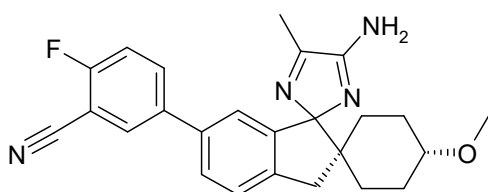
Se agregó ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico (48 mg, 0.34 mmol) y precatalizador 13 (véase más adelante) 8.36 mg, 10.63 μmol a un recipiente para microondas. Se tapó el recipiente y se vació con argón (se repitió 3 veces). Se disolvió (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 80.0 mg, 0.21 mmol) en THF desgasificado (0.5 mL) se agregó mediante una jeringa. Se agregó solución desgasificada de K_3PO_4 0.5 M (1.276 mL, 0.64 mmol) mediante una jeringa. El recipiente se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 15 min. Se agregó THF (1.5 mL) y precatalizador 13 (Figura 1) (8.36 mg, 10.63 μmol). La reacción se vació y se volvió a llenar con argón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante aprox. 10 min y se calentó utilizando un MW durante 15 min a 120 °C. El disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó utilizando cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (34.5 mg, 41% de rendimiento), ^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 1.05 - 1.14 (m, 1 H), 1.23 - 1.35 (m, 2 H), 1.44 (td, 1 H), 1.50 - 1.57 (m, 2 H), 1.84 - 1.91 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 3.00 (tt, 1 H), 3.09 (d, 1 H), 3.17 (d, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 5.27 (br. s., 2 H), 6.92 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.60 (t, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 393.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Para la preparación del precatalizador 13 véase: Kinzel, T.; Yong Zhang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14073-14075.

Ejemplo 20g

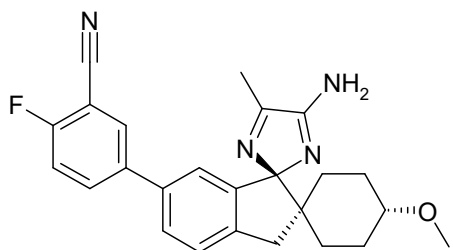
- 5 **5-[(1r,4r)-4''-Amino-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il]-2-fluorobenzonitrilo**



- 10 Método A: El compuesto del título (18 mg, 20% de rendimiento) se preparó como se describe en el Ejemplo 20e a partir de (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 84 mg, 0.22 mmol) y ácido 3-ciano-4-fluorofenilborónico (40.5 mg, 0.25 mmol). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.97 (td, 1 H), 1.13 - 1.28 (m, 2 H), 1.37 - 1.50 (m, 3 H), 1.83 (d, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.90 - 2.96 (m, 1 H), 2.98 (d, 1 H), 3.05 - 3.11 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 6.53 (br s, 2 H), 6.81 - 6.84 (m, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 2 H), 7.89 - 7.95 (m, 1 H), 8.10 (dd, 1 H)

MS (ES+) m/z 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

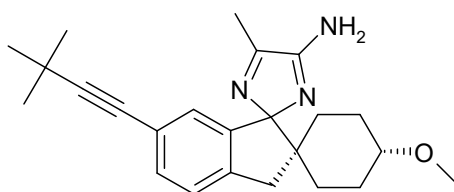
- 15 **5-[(1r,1'R,4R)-4''-Amino-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il]-2-fluorobenzonitrilo (isómero 1)**



- 20 Método B: El compuesto del título (34 mg, 20% de rendimiento) se preparó utilizando el procedimiento en el Ejemplo 83 a partir de (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina como la sal del ácido D(+)-10-canforsulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 230 mg, 0.38 mmol) y ácido 3-ciano-4-fluorofenilborónico (74.8 mg, 0.45 mmol): ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.97 (m, 1 H), 1.21 (m, 2 H), 1.46 (m, 3 H), 1.83 (d, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 3.01 (m, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 6.53 (br. s, 2 H), 6.83 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.92 (m, 1 H), 8.10 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 20h

- 25 **(1r,4r)-6'-(3,3-Dimetilbut-1-in-1-il)-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina**



A una solución de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 0.157 g, 0.42 mmol) en DMF (8 mL) bajo una atmósfera de argón se agregó 3,3-dimetilbut-1-ina (0.045 g, 0.54 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.048 g, 0.04 mmol) y trietilamina (1.75 mL, 12.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó yoduro cuproso (0.012 g, 0.06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 65 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se repartió entre salmuera y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (0.047 g, 30% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.82 - 0.97 (m, 1 H), 1.24 (m, 11 H), 1.34 - 1.48 (m, 3 H), 1.81 (d, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.86 - 3.08 (m, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 6.47 (s, 1 H), 6.54 (s, 2 H), 7.14 (dd, 1 H), 7.23 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 378 [M+H]⁺.

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

Los isómeros de (1*r*,4*r*)-6'-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 20h, 0.047 g, 0.13 mmol) se separaron utilizando una HPLC SFC Berger Multigram II preparativa, con una columna Chiralpak OD-H (20*250 mm; 5μm), y una fase móvil que consiste en 10% de IPA (que contenía 0.1% de DEA) y 90% de CO₂ a una tasa de flujo de 50 mL/min para proporcionar:

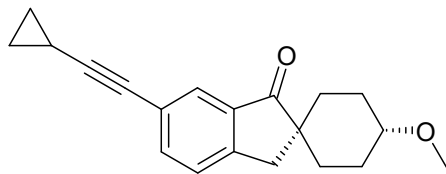
Isómero 1 con configuración absoluta indeterminada (16 mg, 33% de rendimiento) con tiempo de retención 4.9 min: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.84 - 0.98 (m, 1 H), 1.24 (m, 11 H), 1.34 - 1.47 (m, 3 H), 1.81 (d, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.88 - 3.06 (m, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 6.47 (s, 1 H), 6.54 (s, 2 H), 7.14 (dd, 1 H), 7.23 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 378 [M+H]⁺; e

Isómero 2 con configuración absoluta indeterminada (16.0 mg, 34% de rendimiento) con tiempo de retención 6.7 min: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.81 - 0.99 (m, 1 H), 1.24 (m, 11 H), 1.34 - 1.50 (m, 3 H), 1.81 (d, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.87 - 3.07 (m, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 6.47 (s, 1 H), 6.54 (s, 2 H), 7.09 - 7.18 (m, 1 H), 7.23 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 378 [M+H]⁺.

Ejemplo 20i

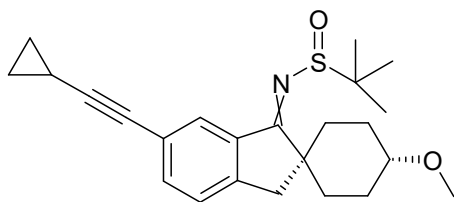
(1*r*,4*r*)-6'-(ciclopropiletinil)-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina

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



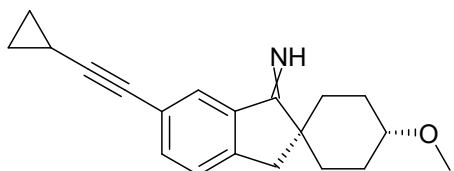
CuI (46.8 mg, 0.25 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (43.1 mg, 0.06 mmol) se colocaron en un recipiente para microondas. El recipiente se tapó y se agregó una solución de 6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 5 Método A Etapa 3, 760 mg, 2.46 mmol) en THF (4 mL), el recipiente se insufló con argón seguido de adición secuencial de etinilciclopropano (487 mg, 7.37 mmol) y trietilamina (1.028 mL, 7.37 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C utilizando un microondas durante 1 h. Se agregaron CuI (56 mg), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (52 mg) y etinilciclopropano (0.5 mL) y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se pasó a través de un tapón corto de sílice y se eluyó con EtOAc. Los eluatos se concentraron y el residuo se disolvió en THF (15 mL) y se agregó a un recipiente para microondas que contenía CuI (62 mg), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (54 mg) y Cs₂CO₃ (1708 mg, 5.24 mmol). El recipiente se insufló con argón y se agregó etinilciclopropano (0.5 mL). La mezcla resultante se calentó hasta 100 °C utilizando un microondas durante 90 min. Se agregaron CuI (60 mg), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (57 mg) y etinilciclopropano (0.5 mL) y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se pasó a través de un tapón corto de sílice y se concentró. El residuo se combinó con un producto en bruto de una carga anterior de la misma reacción (a partir de 243 mg de 6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona). Las cargas combinadas se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice utilizando un gradiente de elución con 0-30% de EtOAc en heptano. El producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía preparativa para proporcionar 498 mg (52% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.78 - 0.84 (m, 2 H), 0.85 - 0.92 (m, 2 H), 1.29 - 1.54 (m, 5 H), 1.71 - 1.82 (m, 2 H), 2.10 - 2.20 (m, 2 H), 3.01 (s, 2 H), 3.21 - 3.32 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H). MS (ES+) *m/z* 295 [M+H]⁺.

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



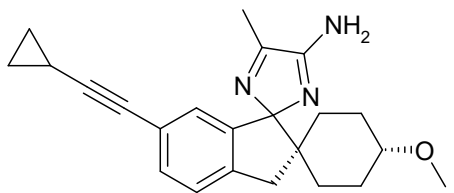
(1r,4r)-6'-(Ciclopropiletinil)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'-(3'H)-ona (Ejemplo 20i Etapa 1, 494 mg, 1.68 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfonamida (366 mg, 3.02 mmol) se disolvieron en 2-Me THF (15 mL). Se agregó $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0.704 mL, 3.36 mmol) y la mezcla resultante calentó hasta 80 °C durante 70 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (85 mL). Se agregó agua (3 mL) bajo agitación vigorosa y posteriormente la mezcla se dejó reposar durante 1 h. La mezcla se filtró, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice utilizando gradiente de elución 0-70% EtOAc/heptano para proporcionar 470 mg del compuesto del título (70% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.83 (m, 2 H), 0.87 (m, 2 H), 1.29 - 1.91 (m, 16 H), 2.12 (m, 2 H), 3.00 (s, 2 H), 3.20 - 3.33 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 7.27 y 7.29 (m superposición con disolvente, 2 H), 7.49 (dd, 1 H). MS (ES+) m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3: 6'-(Ciclopropiletinil)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'-(3'H)-imina



Se agregó HCl 4 M en dioxano (1.5 mL, 6.00 mmol) a una solución de N-(5'-(ciclopropiletinil)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-3'-(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Ejemplo 20i Etapa 2, 470 mg, 1.18 mmol) en dioxano seco (5 mL) a 5 °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Posteriormente se almacenó a 0 °C durante la noche y se concentró. El producto (as la sal hidrocloreuro) se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO_3 ac. sat., se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 363 mg del compuesto del título (rendimiento cuantitativo). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.78 - 0.85 (m, 2 H), 0.85 - 0.91 (m, 2 H), 1.34 - 1.49 (m, 3 H), 1.54 - 1.63 (m, 2 H), 1.68 - 1.84 (m, 2 H), 2.08 - 2.19 (m, 2 H), 2.98 (s, 2 H), 3.23 - 3.33 (m, 1 H), 3.38 - 3.43 (m, 3 H), 7.27 (m, 2 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.69 (br. s., 1 H). MS (ES+) m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



Una mezcla de 6'-(ciclopropiletinil)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'-(3'H)-imina (Ejemplo 20i Etapa 3, 360 mg, 1.23 mmol) y 2-oxopropanotioamida (Intermediario 2, 380 mg, 3.68 mmol) en MeOH anhidro (10 mL) se calentó hasta 60 °C bajo una atmósfera de argón durante 18 h. La mezcla se concentró y se agregó una solución 7 M de amoníaco en MeOH (20 mL, 140 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 120 °C utilizando un microondas durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró, se agregó al residuo otra porción de amoníaco 7 M en MeOH (20 mL, 140 mmol) y la mezcla se calentó utilizando un microondas a 120 °C durante 45 min. Este ciclo de concentración, adición de amoníaco y calentamiento se repitió dos veces más. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en DCM y se pasó a través de un tapón de sílice que se siguió eluyendo con DCM/EtOAc (~50:50). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y el residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC para proporcionar 85 mg (19% de rendimiento) del compuesto del título: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.71 - 0.76 (m, 2 H), 0.79 - 0.85 (m, 2 H), 1.09 (td, 1 H), 1.26 - 1.42 (m, 3 H), 1.42 - 1.50 (m, 1 H), 1.60 - 1.71 (m, 2 H), 1.87 - 2.00 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 3.02 - 3.10 (m, 1 H), 3.10 - 3.19 (m, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 6.76 (s, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.24 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ES-) m/z 360 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

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

Los isómeros de (1*r*,4*r*)-6'-(ciclopropiletinil)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 20i Etapa 4, 65 mg, 0.18 mmol) se separaron utilizando una HPLC preparativa SFC Berger Multigram II, con un Chiralpak OD-H; 20*250 mm; columna de 5µm, y una fase móvil que consiste en 20% de MeOH (que contenía 0.1% de DEA) y 80% de CO₂ a una tasa de flujo de 50 mL/min para proporcionar:

- 5 **Isómero 1** con configuración absoluta indeterminada (22 mg, 35% de rendimiento) con tiempo de retención 2.9 min: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.67 (m, 2 H), 0.83 (m, 2 H), 0.93 (br. s., 1 H), 1.18 (m, 2 H), 1.43 (m, 4 H), 1.80 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.96 (m, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 6.48 (s, 1 H), 6.53 (s, 2 H), 7.15 (dd, 1 H), 7.23 (d, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 362 [M+H]⁺.

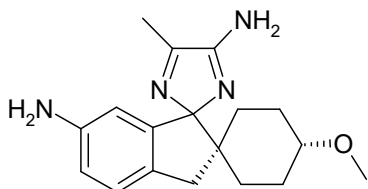
e

- 10 **Isómero 2** con configuración absoluta indeterminada (22 mg, 35% de rendimiento) con tiempo de retención 4.0 min: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.67 (m, 2 H), 0.83 (m, 2 H), 0.93 (m, 1 H), 1.18 (m, 2 H), 1.42 (m, 4 H), 1.80 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.97 (m, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 6.48 (s, 1 H), 6.53 (s, 2 H), 7.15 (dd, 1 H), 7.23 (d, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 362 [M+H]⁺.

Ejemplo 20j

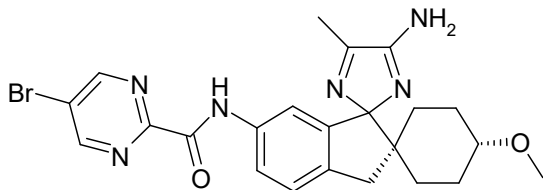
- 15 **N-[(1*r*,4*r*)-4"-Amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-bromopirimidina-2-carboxamida**

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



- (1*r*,4*r*)-6'-Bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 156 mg, 0.41 mmol), ácido trans-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (54.4 mg, 0.41 mmol), yoduro de cobre(I) (39.5 mg, 0.21 mmol) y K₂CO₃ (172 mg, 1.24 mmol) se mezclaron en dimetilsulfóxido seco (3 mL) en un recipiente para microondas. La mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó amoníaco, 30-33% en H₂O (0.389 mL, 6.22 mmol), se tapó el recipiente y se calentó a 110 °C durante 3 h en un sintetizador de microondas. La reacción se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó con salmuera (25 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando un gradiente de 0%- 100% (10% de MeOH en DCM que contenía 0.1 N NH₃) en DCM para proporcionar el compuesto del título (99 mg, 76% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.86 (td, 1 H), 1.07 - 1.25 (m, 2 H), 1.33 - 1.50 (m, 2 H), 1.79 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.80 (m, 2 H), 2.91 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 4.71 (s, 2 H), 5.82 (d, 1 H), 6.35 (dd, 1 H), 6.41 (s, 2 H), 6.89 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 313 [M+H]⁺.

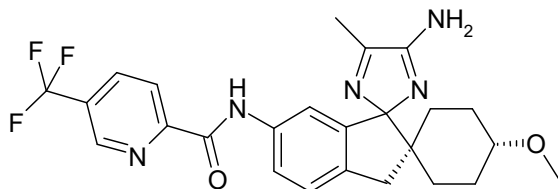
Etapas 2: N-[(1*r*,4*r*)-4"-Amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-bromopirimidina-2-carboxamida



- Se agregó hidrócloruro de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida de (45.5 mg, 0.24 mmol) a una suspensión de ácido 5-bromopirimidina-2-carboxílico (44.4 mg, 0.22 mmol) en DCM (0.5 mL). La solución que se obtuvo se agitó durante 5 min y se agregó por goteo durante 2 min a una solución enfriada en hielo de (1*r*,4*r*)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-6'-diamina (Ejemplo 20j Etapa 1, 57 mg, 0.18 mmol) y HCl 2M (0.091 mL, 0.18 mmol) en DMF (0.500 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó utilizando cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 11% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.85 - 1.00 (m, 1 H), 1.08 - 1.31 (m, 2 H), 1.38 - 1.52 (m, 3 H), 1.77 - 1.87 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.87 - 3.06 (m, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 6.50 - 6.60 (m, 2 H), 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.50 - 7.63 (m, 1 H), 9.18 (s, 2 H), 10.53 - 10.64 (m, 1 H). MS (ES+) *m/z* 497.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 20k

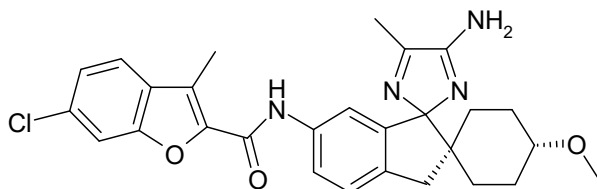
N-[(1r,4r)-4''-Amino-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il]-5-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



- 5 Xantfós (20.76 mg, 0.04 mmol), carbonato de cesio (156 mg, 0.48 mmol), acetato de paladio(II) (8.05 mg, 0.04 mmol) y 5-(trifluorometil)picolinamida (79 mg, 0.42 mmol) se agregaron a un recipiente para microondas. El recipiente se insufló con argón. Se agregó una solución de 6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método A Etapa 4, 90 mg, 0.24 mmol) en THF seco (1.4 mL). La reacción se calentó utilizando un microondas a 150 °C durante 1 h. Se agregaron xantfós (20.76 mg, 0.04 mmol) y acetato de paladio(II) (8.05 mg, 0.04 mmol) y la reacción se calentó nuevamente durante 1 h a 150 °C. El mismo procedimiento con adición de xantfós y Pd(OAc)₂ y el calentamiento se repitió una vez más. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se disolvió en DCM. La mezcla se extrajo con salmuera y se filtró a través de un separador de fases. El disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó utilizando cromatografía ultrarrápida (12 g SiO₂, 0-10% de NH₃ 0.1 M en MeOH en DCM). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el disolvente se evaporó. El producto se purificó adicionalmente utilizando cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 9% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.09 (td, 1 H), 1.30 - 1.42 (m, 2 H), 1.52 - 1.62 (m, 1 H), 1.63 - 1.78 (m, 2 H), 1.91 - 2.01 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 3.03 - 3.13 (m, 1 H), 3.13 - 3.24 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 7.35 (d, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 20n

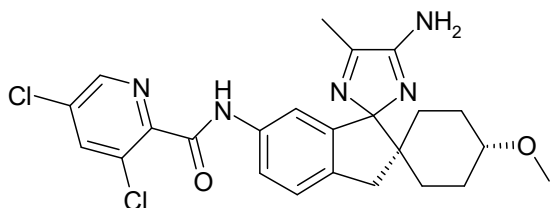
- 20 **N-[(1r,4r)-4''-Amino-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il]-6-cloro-3-metil-1-benzofuran-2-carboxamida**



- 25 Se agregó hidrocloreuro de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida de (45.5 mg, 0.24 mmol) a una suspensión de ácido 5-cloro-3-metilbenzofuran-2-carboxílico (46.1 mg, 0.22 mmol) en DCM (0.5 mL). La solución que se obtuvo se agitó durante 5 min y se agregó por goteo durante 2 min a una solución enfriada en hielo de (1r,4r)-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-6'-diamina (Ejemplo 20j Etapa 1, 57 mg, 0.18 mmol) y HCl 2M (0.091 mL, 0.18 mmol) en DMF (0.500 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó utilizando cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 8% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.86 - 0.97 (m, 1 H), 1.08 - 1.32 (m, 2 H), 1.41 - 1.51 (m, 3 H), 1.79 - 1.87 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 2.89 - 3.08 (m, 3 H), 3.21 (s, 3 H), 6.57 (br. s, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 7.51 - 7.55 (m, 1 H), 7.56 - 7.60 (m, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 10.28 (s, 1 H). MS (ES⁺) *m/z* 505.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 20o

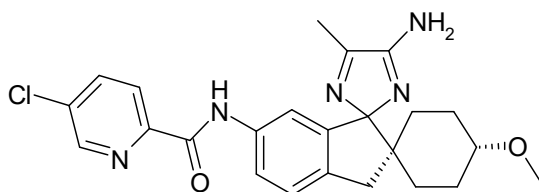
- 35 **N-[(1r,4r)-4''-Amino-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il]-3,5-dicloropiridina-2-carboxamida**



Se agregó hidrocloreuro de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida de (55.8 mg, 0.29 mmol) a una suspensión de ácido 3,5-dicloropicolínico (43.0 mg, 0.22 mmol) en DCM (0.5 mL). La solución que se obtuvo se agitó durante 5 min y se agregó por goteo durante 2 min a una solución enfriada en hielo de 4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4",6'-diamina (Ejemplo 20j Etapa 1, 70 mg, 0.22 mmol) y HCl 2M (0.112 mL, 0.22 mmol) en DMF (0.5 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 60 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días antes de concentrar la mezcla y diluirla con DMSO y se purificó mediante cromatografía preparativa. Las fracciones se reunieron y se extrajeron con DCM (x3), y la fase orgánica se pasó a través de un separador de fases. La eliminación del disolvente proporcionó el compuesto del título (19.5 mg, 18% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.06 (td, J=13.56, 3.78 Hz, 1 H), 1.26 - 1.43 (m, 2 H), 1.56 (td, J=13.56, 3.15 Hz, 1 H), 1.61 - 1.73 (m, 2 H), 1.89 - 1.99 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 3.03 - 3.10 (m, 1 H), 3.10 - 3.20 (m, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 7.25 (d, J=1.89 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=1.89 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=2.21 Hz, 1 H), 9.66 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 20q

N-[(1r,4r)-4"-Amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-cloropiridina-2-carboxamida



15

Se agregó hidrocloreuro de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida de (37.5 mg, 0.20 mmol) a una suspensión de ácido 5-cloropicolínico (28.4 mg, 0.18 mmol) en DCM (0.5 mL). La solución se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y se agregó por goteo durante 2 min a una solución enfriada en hielo de 4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4",6'-diamina (Ejemplo 20j, etapa 1, 47 mg, 0.15 mmol) y HCl 2M (0.075 mL, 0.15 mmol) en DMF (0.500 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 min. El disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó utilizando cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían el producto puro se recogieron y se extrajeron con DCM, se secaron en un separador de fases y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (31.5 mg, 46% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 1.04 (td, 1 H), 1.17 - 1.28 (m, 2 H), 1.45 (td, 1 H), 1.53 (d, 2 H), 1.83 - 1.89 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.93 - 3.06 (m, 2 H), 3.06 - 3.18 (m, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 5.27 (br. s., 2 H), 7.14 (d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.99 (dd, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 9.80 (br. s., 1 H), MS (ES+) *m/z* 452 [M+H]⁺.

20

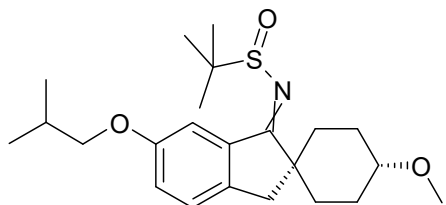
25

Ejemplo 20t

(1r,4r)-4-Metoxi-5"-metil-6'-(2-metilpropoxi)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina

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

30

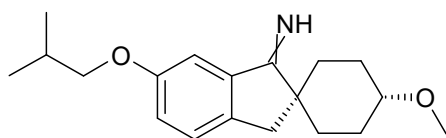


35

40

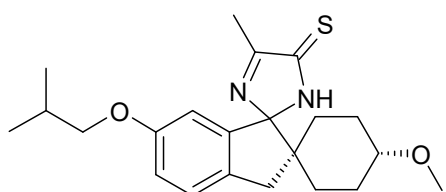
(1r,4r)-6'-Isobutoxi-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-ona (Intermediario 69, 1.24 g, 4.10 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (0.895 g, 7.38 mmol) se disolvieron en 2-metil-tetrahidrofurano (15 mL) y se agregó etóxido de titanio(IV) (1.72 mL, 8.20 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Se agregó más 2-metilpropano-2-sulfinamida (0.45 g, 3.7 mmol) y se mantuvo la reacción. Al día siguiente, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó EtOAc (35 mL) seguido de la adición por goteo de agua (15 mL) bajo agitación vigorosa. Después de 10 min de agitación la mezcla se dejó reposar durante 1 h antes de filtrar los sólidos formados. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0-20% de EtOAc en heptano como eluyente proporcionó 1.036 g (62% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.01 - 1.07 (m, 6 H), 1.31 - 1.36 (s, 9 H), 1.36 - 1.46 (m, 2 H), 1.52 - 1.67 (m, 4 H), 2.07-2.14 (m, 3 H), 2.96 (s, 2 H), 3.22 - 3.33 (m, 1 H), 3.38 - 3.42 (m, 3 H), 3.73 - 3.84 (m, 2 H), 7.10 (dd, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.75 - 8.03 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 406 [M+H]⁺.

Etapas 2: (1r,4r)-6'-Isobutoxi-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-imina



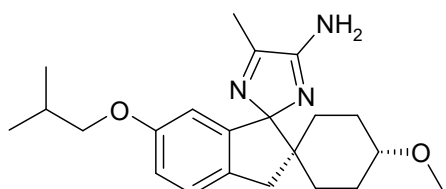
Se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 6.4 mL, 25.5 mmol) a una solución de N-((1r,4r)-5'-isobutoxi-4'-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'-(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 20t, Etapa 1, 1.036 g, 2.55 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (3 mL). La mezcla resultante se agitó bajo N₂ a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a un tercio del volumen y se agregó Et₂O (40 mL). El sólido que se formó se filtró y se lavó con Et₂O. El sólido se repartió entre DCM y NaHCO₃ sat. ac., las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto (635 mg, 82% de rendimiento) se usó inmediatamente tal cual en la siguiente etapa: MS (EI) *m/z* 301 M⁺.

Etapa 3: (1r,4r)-4-Metoxi-5''-metil-6'-(2-metilpropoxi)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-tiona



2-Oxopropanotioamida (Intermediario 2, 652 mg, 6.32 mmol) y (1r,4r)-6'-isobutoxi-4'-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'-(3'H)-imina (Ejemplo 20t, Etapa 2, 635 mg, 2.11 mmol) se disolvieron en MeOH seco (10 mL) y la solución resultante se calentó a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0-40% de EtOAc en heptano como eluyente proporcionó 678 mg (83% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.00 (d, 6 H), 1.12 - 1.48 (m, 5 H), 1.56 - 1.80 (m, 3 H), 2.01 - 2.09 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 3.06 (s, 2 H), 3.03 - 3.14 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.63 (d, 2 H), 6.43 (d, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 8.69 (s, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 387 [M+H]⁺.

Etapa 4: (1r,4r)-4-Metoxi-5''-metil-6'-(2-metilpropoxi)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina



(1r,4r)-4-Metoxi-5''-metil-6'-(2-metilpropoxi)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-tiona (Ejemplo 20t Etapa 3, 678 mg, 1.75 mmol) y amoníaco (7 M en MeOH, 15 mL, 105 mmol) se mezclaron en un recipiente de microondas. Se tapó el recipiente y la reacción se calentó a 100 °C durante 30 min en un reactor de microondas (tiempo fijo de retención). La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en amoníaco (7 M en MeOH, 15 mL, 105 mmol) y se calentó a 100 °C durante 30 min en un reactor de microondas. Esto (concentración, adición de amoníaco y calentamiento) se repitió dos veces (4 repeticiones en total). Después de la evaporación del disolvente, el residuo se repartió entre EtOAc y ácido cítrico 2 M. Las fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con ácido cítrico 2 M. La capa orgánica se eliminó mientras que las fases acuosas combinadas se basificaron hasta un pH de 12 mediante la adición de 50% de NaOH (ac.). El producto se extrajo con EtOAc (x 2). Las capas orgánicas combinadas se trataron con carbón y se filtraron a través de tierra de diatomita. La torta de filtrado se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 432 mg (67% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.89 (d, 1 H), 0.93 (d, 6 H), 1.08 - 1.26 (m, 2 H), 1.35 - 1.49 (m, 3 H), 1.80 (d, 2 H), 1.86 - 1.97 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.81 - 2.98 (m, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 3.58 (dd, 2 H), 6.05 (d, 1 H), 6.50 (br. s., 2 H), 6.70 (dd, 1 H), 7.15 (d, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 370 [M+H]⁺.

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

Los isómeros de (1r,4r)-4-metoxi-5''-metil-6'-(2-metilpropoxi)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 20t, Etapa 4, 376 mg, 1.02 mmol) se separaron utilizando una HPLC preparativa SFC Berger Multigram

II equipada con una columna LuxC4 (20*250 mm; 5µm) y una fase móvil que consiste en 30% de MeOH (que contenía 0.1% de DEA) y 70% de CO₂ a una tasa de flujo de 50 mL/min para proporcionar:

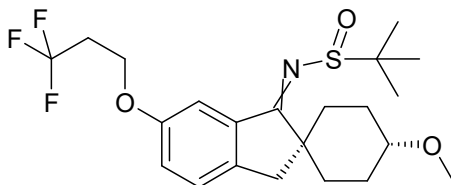
Isómero 1 con configuración absoluta indeterminada (128 mg, 34% de rendimiento) con tiempo de retención 2.6 min: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.89 (d, 1 H), 0.93 (d, 6 H), 1.08 - 1.27 (m, 2 H), 1.35 - 1.47 (m, 3 H), 1.80 (d, 2 H), 1.86 - 1.98 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 2.82 - 2.99 (m, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 3.58 (dd, 2 H), 6.05 (d, 1 H), 6.50 (s, 2 H), 6.70 (dd, 1 H), 7.14 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 370 [M+H]⁺; e

Isómero 2 con configuración absoluta indeterminada (146 mg, 39% de rendimiento) con tiempo de retención 3.5 min: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.89 (d, 1 H), 0.93 (d, 6 H), 1.08 - 1.26 (m, 2 H), 1.35 - 1.47 (m, 3 H), 1.80 (d, 2 H), 1.87 - 1.98 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.81 - 2.98 (m, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 3.58 (dd, 2 H), 6.05 (d, 1 H), 6.50 (s, 2 H), 6.70 (dd, 1 H), 7.14 (d, 1 H). MS (ES+) *m/z* 370 [M+H]⁺.

Ejemplo 20u

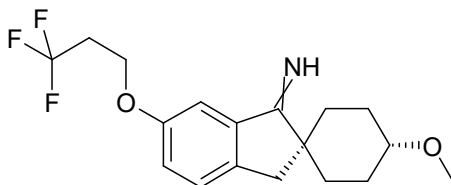
(1*r*,4*r*)-4-metoxi-5''-metil-6'-(3,3,3-trifluoropropoxi)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina

Etapla 1: N-[(1*r*,1'E,4*r*)-4-Metoxi-6'-(3,3,3-trifluoropropoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ilidano]-2-metilpropano-2-sulfinamida



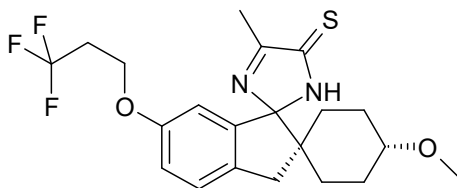
(1*r*,4*r*)-4-Metoxi-6'-(3,3,3-trifluoropropoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 83, 320 mg, 0.93 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (204 mg, 1.68 mmol) se disolvieron en 2-metil-tetrahidrofurano (4 mL). Se agregó etóxido de titanio(IV) (0.391 mL, 1.87 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante el fin de semana. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó EtOAc (10 mL) seguido de la adición por goteo de agua (5 mL) bajo agitación vigorosa. Después de 10 min de agitación, la mezcla se dejó reposar durante 1 h antes de filtrar los sólidos formados. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 0-20% de EtOAc en heptano como eluyente proporcionó 270 mg (65% de rendimiento) del compuesto del título (que contenía 5% de otro Isómero): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.32 - 1.35 (m, 9 H), 1.36 - 1.45 (m, 2 H), 1.52 - 1.57 (m, 1 H), 1.60 - 1.68 (m, 1 H), 1.72 - 2.07 (m, 2 H), 2.13 (d, 2 H), 2.63 (dt, 2 H), 2.97 (s, 2 H), 3.21 - 3.32 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 4.26 (td, 2 H), 7.11 (dd, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.87 - 8.13 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 446 [M+H]⁺.

Etapla 2: (1*r*,4*r*)-4-Metoxi-6'-(3,3,3-trifluoropropoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina



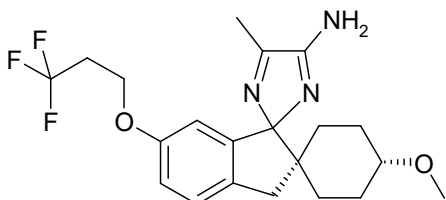
Se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano) (1.52 mL, 6.06 mmol) a una solución de N-[(1*r*,4*r*)-4-metoxi-5''-(3,3,3-trifluoropropoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 20u Etapa 1, 270 mg, 0.61 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (1 mL). La mezcla resultante se agitó bajo N₂ a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a ~1/3 del volumen y se agregó Et₂O (40 mL). Un sólido se formó que se filtró y se lavó con Et₂O. El sólido se repartió entre DCM y NaHCO₃ sat. ac., las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto (174 mg, 84% de rendimiento) que contenía un 9% de otro isómero se usó inmediatamente tal cual en la siguiente etapa: MS (ES+) *m/z* 342 [M+H]⁺.

Etapla 3: (1*r*,4*r*)-4-Metoxi-5''-metil-6'-(3,3,3-trifluoropropoxi)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-tiona



2-Oxopropanotioamida (Intermediario 2, 158 mg, 1.53 mmol) y 4-metoxi-6'-(3,3,3-trifluoropropoxi)espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-imina (Ejemplo 20u, Etapa 2, 174 mg, 0.51 mmol) se disolvieron en MeOH seco (3 mL) y la solución anaranjada resultante se calentó a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0-30% de EtOAc en heptano como eluyente proporcionó 175 mg (81% de rendimiento) del compuesto del título que contenía 5% de otro isómero: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.15 - 1.24 (m, 1 H), 1.34 - 1.53 (m, 2 H), 1.56 - 1.69 (m, 2 H), 1.75 (dd, 1 H), 2.02 (dt, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.53 - 2.64 (m, 2 H), 3.08 (s, 2 H), 3.09 - 3.13 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 4.12 (t, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 8.84 (br. s., 1 H); MS (ES+) *m/z* 387 [M+H]⁺.

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

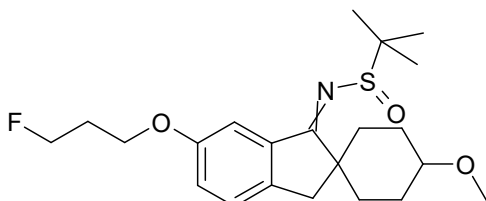


(1*r*,4*r*)-4-Metoxi-5''-metil-6'-(3,3,3-trifluoropropoxi)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-tionea (Ejemplo 20u Etapa 3, 175 mg, 0.41 mmol) y amoníaco (7 M en MeOH, 3 mL, 21 mmol) se mezclaron en un recipiente de microondas. Se tapó el recipiente y la reacción se calentó a 110 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en amoníaco (7 M en MeOH, 3 mL, 21 mmol) y se calentó a 110 °C durante 30 min en un reactor de microondas. Este procedimiento (concentración, adición de amoníaco y calentamiento) se repitió dos veces (4 repeticiones en total). Después de la evaporación del disolvente, el residuo se repartió entre EtOAc y ac. ácido cítrico 2 M. Las fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con ácido cítrico 2 M. La capa orgánica se eliminó mientras que las fases acuosas combinadas se basificaron hasta un pH de 12 mediante la adición de 50% NaOH ac. El producto se extrajo con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se trataron con carbón y se filtraron a través de tierra de diatomita. La torta de filtrado se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía preparativa proporcionó 64 mg (38% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.90 (td, 1 H), 1.08 - 1.27 (m, 2 H), 1.34 - 1.49 (m, 3 H), 1.80 (d, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.69 (tt, 2 H), 2.82 - 2.99 (m, 3 H), 3.15 - 3.22 (m, 3 H), 4.00 - 4.10 (m, 2 H), 6.08 (d, 1 H), 6.51 (br. s., 2 H), 6.75 (dd, 1 H), 7.18 (d, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 410 [M+H]⁺.

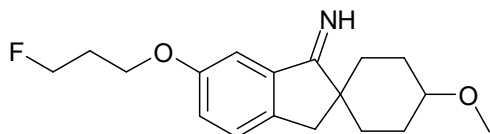
Ejemplo 20v

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

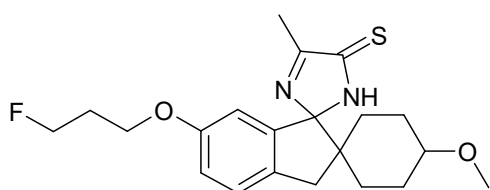
Etapa 1: N-(5'-(3-Fluoropropoxi)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida



6'-(3-Fluoropropoxi)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-ona (Intermediario 65, 611mg, 1.99 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (435 mg, 3.59 mmol) se disolvieron en 2-metil-tetrahidrofurano (40 mL). Se agregó etóxido de titanio(IV) (0.84 mL, 3.99 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 80 °C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (85 mL). Se agregó agua (3 mL) bajo agitación vigorosa y posteriormente la mezcla se dejó reposar durante 1 h. La mezcla se filtró, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de EtOAc (0-70%) en heptano para proporcionar 244 mg (30% de rendimiento) del compuesto del título: MS (ES+) *m/z* 410 [M+H]⁺.

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

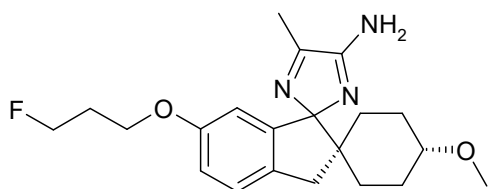
5 Se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 1.489 mL, 5.96 mmol) a una solución de N-(5'-(3-fluoropropoxi)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 20v, Etapa 1, 244mg, 0.60 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (25 mL). Un precipitado blanco se formó inmediatamente y la mezcla brumosa resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ (ac.) y se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 204 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título que se usó sin ninguna purificación en la siguiente etapa: MS (ES+) *m/z* 306 [M+H]⁺.

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

10

6'-(3-Fluoropropoxi)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina (Ejemplo 20v, Etapa 2, 204mg, 0.67 mmol), ortoformato de trimetilo (0.193 mL, 1.76 mmol) y 2-propanol (5 mL) se agregaron a un recipiente para microondas. Se tapó el recipiente y la mezcla se calentó a 60 °C (baño de aceite). Se agregó 2-oxopropanotioamida (Intermediario 2, 138 mg, 1.34 mmol) en MeOH (15 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C y se concentró al vacío. El producto se aisló utilizando cromatografía ultrarrápida (0-50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (167 mg, 64% de rendimiento): MS (ES+) *m/z* 391 [M+H]⁺.

15

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

20

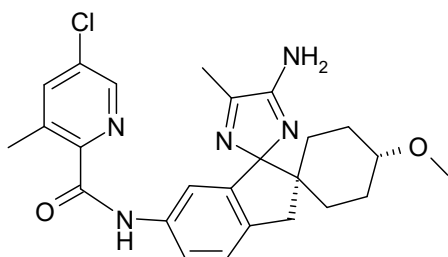
6'-(3-Fluoropropoxi)-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-tiona (Ejemplo 20v, Etapa 3, 167mg, 0.43 mmol) se colocó en un recipiente para microondas. Se agregó amoníaco (7M en MeOH, 2mL, 14 mmol). La mezcla se calentó durante 30 min a 90 °C en un reactor de microondas. La mezcla se concentró y se agregó amoníaco (7M en MeOH, 2mL, 14 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 30 min en un reactor de microondas. El ciclo de concentración, adición de amoníaco y calentamiento a 120 °C con microondas se repitió 5 veces. La mezcla se concentró al vacío. El producto se aisló utilizando cromatografía preparativa para proporcionar 40 mg (25% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.93 (td, *J*=13.40, 2.84 Hz, 1 H) 1.07 - 1.27 (m, 2 H) 1.31 - 1.48 (m, 3 H) 1.81 (d, *J*=9.46 Hz, 2 H) 1.95 - 2.10 (m, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.83 - 2.99 (m, 3 H) 3.18 (s, 3 H) 3.88 - 3.95 (m, 2 H) 4.51 (t, *J*=5.99 Hz, 1 H) 4.61 (t, *J*=5.99 Hz, 1 H) 6.14 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 6.75 (dd, *J*=8.20, 2.52 Hz, 1 H) 7.17 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) MS (ES+) *m/z* 374 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 20w

30

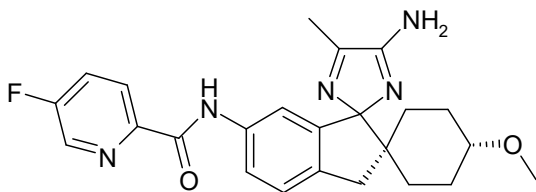
N-[(1r,4r)-4''-Amino-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il]-5-cloro-3-metilpiridina-2-carboxamida



5 A una suspensión de ácido 5-cloro-3-metilpicolínico (37.6 mg, 0.22 mmol) en una mezcla de DCM/DMF/THF (2.0 : 2.0 : 0.5 mL) se agregó hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (45.5 mg, 0.24 mmol). La mezcla que contenía el ácido activado se agitó durante 20 min. bajo argón antes de agregarse una solución agitada fría (0 °C, temperatura externa) de (1*r*,4*r*)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4",6'-diamina (Ejemplo 20j, etapa 1, 57.0 mg, 0.18 mmol), ácido clorhídrico (3 M) (0.3 mL, 0.90 mmol) y trietilamina (0.099 mL, 0.71 mmol) en DMF (2.0 mL). Después de 2 h, otra porción de ácido activado, que se preparó como se indica anteriormente, se agregó a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. y posteriormente a temperatura ambiente durante ~1 h antes de aumentar la temperatura a 30 °C durante 30 min. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (1.5 mL) y la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía preparativa. El material aislado se trató con HCl 1.25M en MeOH (1.5 mL) para proporcionar el compuesto del título como la sal hidrocloreto (15 mg, 18% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.14 (m, 1 H), 1.28 - 1.44 (m, 3 H), 1.64 - 1.78 (m, 2 H), 1.96 - 2.10 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 3.05 - 3.16 (m, 2 H), 3.22 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 7.32 - 7.36 (m, 2 H), 7.62 - 7.66 (m, 2 H), 8.37 (d, 1 H), 10.05 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 466 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 20x

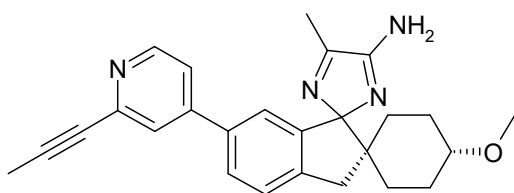
N-[(1*r*,4*r*)-4"-Amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-fluoropiridina-2-carboxamida



20 Se agregó hidrocloreto de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (39.1 mg, 0.20 mmol) a una suspensión de ácido 5-fluoropicolínico (26.6 mg, 0.19 mmol) en DCM (0.5 mL). La solución se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y por goteo se agregó a una solución enfriada en hielo de 4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4",6'-diamina (Ejemplo 20j, etapa 1, 49 mg, 0.16 mmol) y HCl 2M (0.078 mL, 0.16 mmol) en DMF (0.500 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó utilizando cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se evaporó MeOH. Se agregó DCM y la fase orgánica se extrajo, se secó en un separador de fases y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 37% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 0.99 - 1.10 (m, 1 H), 1.18 - 1.27 (m, 2 H), 1.45 (td, 1 H), 1.50 - 1.57 (m, 2 H), 1.83 - 1.90 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.94 - 3.06 (m, 2 H), 3.06 - 3.15 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 5.29 (br. s., 2 H), 7.15 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.72 (td, 1 H), 8.24 (dd, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 9.78 (br. s., 1 H); MS (ES+) *m/z* 436 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 20y

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

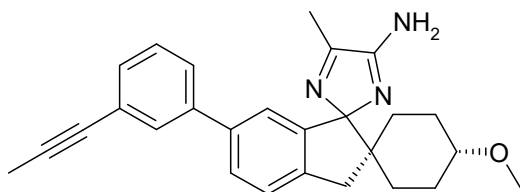


35 (1*r*,4*r*)-6'-Bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 19, 75 mg, 0.20 mmol), acetato de potasio (39.1 mg, 0.40 mmol), bis(pinacolato)diboro (55.7 mg, 0.22 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8.14 mg, 9.97 μmol) se recogieron en dioxano (2 mL) en un recipiente para microondas. Se tapó el recipiente de reacción y se calentó a 110 °C durante 30 min y a 120 °C durante 15 min en un iniciador Biotage. Después

de enfriar, se agregaron K_2CO_3 (55 mg, 0.40 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (11.5 mg, 9.97 μ mol), y agua (0.3 mL) seguido de 4-bromo-2-(prop-1-inil)piridina (Intermediario 33, 39 mg, 0.20 mmol) en dioxano (1 mL). Se tapó el recipiente de reacción y se calentó a 110 °C durante 30 min en un iniciador Biotage. Después de enfriar, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de EtOAc en heptano (0-100%), posteriormente EtOAc:MeOH (9:1) seguido de cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 9% de rendimiento): 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.96 (m, 1 H), 1.12 - 1.29 (m, 2 H), 1.39 - 1.50 (m, 3 H), 1.83 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.90 - 3.13 (m, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 6.56 (s, 2 H), 6.89 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 8.49 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 413 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20z

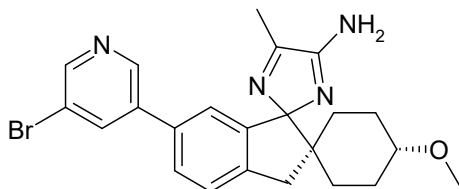
(1*r*,4*r*)-4-Metoxi-5"-metil-6'-[3-(prop-1-in-1-il)fenil]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina



Una mezcla de tetracloropaladato de sodio(II) (2.9 mg, 9.70 μ mol), sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (5.2 mg, 20.0 μ mol), (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 19, 73 mg, 0.19 mmol) y ácido 3-(prop-1-inil)fenilborónico (Intermediario 34, 47 mg, 0.29 mmol) en dioxano (2 mL) bajo argón se calentó a reflujo durante la noche. Se agregó ácido 3-(prop-1-inil)fenilborónico (46.6 mg, 0.29 mmol) y se continuó calentando durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar 4.0 mg (5% de rendimiento) del compuesto del título. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.91 - 1.02 (m, 1 H), 1.10 - 1.32 (m, 2 H), 1.40 - 1.54 (m, 3 H), 1.84 (d, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.92 - 3.13 (m, 3 H), 3.21 (s, 3 H), 6.55 (s, 2 H), 6.75 (d, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 2 H), 7.44 - 7.50 (m, 3 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 412 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20aa

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

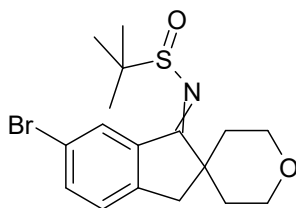


Una solución de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 19, 130 mg, 0.35 mmol) en MeCN (3.5 mL) y DMF (0.5 mL) se agregó a una mezcla de 4,4',4'',5,5',5''-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (132 mg, 0.52 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (14.1 mg, 0.02 mmol) y KOAc (136 mg, 1.38 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla se calentó hasta 120 °C utilizando un microondas durante 30 min. Se agregaron aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (14.1 mg, 0.02 mmol) y 3,5-dibromopiridina (123 mg, 0.52 mmol) y la mezcla se calentó hasta 120 °C utilizando un microondas durante 30 min. Se agregaron 3,5-dibromopiridina (123 mg, 0.52 mmol), KOAc (35 mg, 0.35 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (14.1 mg, 0.02 mmol) y agua (100 μ L) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 30 min. Se realizó otro ciclo de adición de 3,5-dibromopiridina y catalizador y se calentó posteriormente. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de EtOAc y heptano (0-100%) y MeOH y DCM (0-5%). La purificación adicional mediante cromatografía preparativa proporcionó 22 mg del compuesto del título (14% de rendimiento). 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.97 (td, 1 H), 1.13 - 1.30 (m, 2 H), 1.36 - 1.52 (m, 3 H), 1.83 (d, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.91 - 2.98 (m, 1 H), 3.00 (d, 1 H), 3.09 (d, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 6.54 (s, 2 H), 6.86 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 8.19 (t, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.73 (d, 1 H). MS (ES+) m/z 453 $[M+H]^+$ y (ES-) m/z 451 $[M-H]^-$.

Ejemplo 25

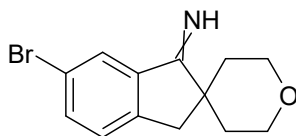
6'-Bromo-5-metil-2'',3'',5'',6''-tetrahidro-3'H-diespiro[imidazol-2,1'-indeno-2',4''-piran]-4-amina

Etapas 1: N-(5-Bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indeno-2,4'-piran]-3(1H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfonamida



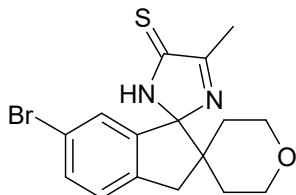
Se agregó etóxido de titanio(IV) (2.119 mL, 10.14 mmol) a una solución de 6-bromo-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[indeno-2,4'-piran]-1(3H)-ona (Intermediario 10, 1.14 g, 4.05 mmol) y 2-metil-2-propanosulfonamida (0.688 g, 5.68 mmol) en 2-metil-tetrahydrofurano (12 mL) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante la noche. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, se agregaron MeOH (1.5 mL), NaHCO₃ sat. ac. (5 mL) y EtOAc (10 mL). La mezcla se agitó durante 1 h, posteriormente se filtró a través de tierra de diatomita y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice que se eluyó con 0-40% de EtOAc en heptano para proporcionar 545 mg (35% de rendimiento) del compuesto del título; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.54 (br. s., 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 3.88 (dd, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 3.14 (s, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 1.24 (m, 11 H), MS (ES+) *m/z* 384 [M+H]⁺.

Etap 2: 6-Bromo-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[indeno-2,4'-piran]-1(3H)-imina



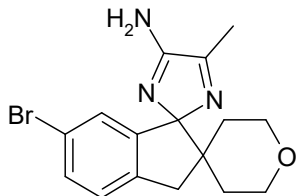
Se agregó HCl (4M en 1,4-dioxano) (0.683 mL, 2.73 mmol) a una solución de N-(5-bromo-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[indeno-2,4'-piran]-3(1H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Ejemplo 25 Etapa 1, 105 mg, 0.27 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (1 mL) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó Et₂O (3 mL) y el precipitado se filtró, se lavó con Et₂O y disolvió en DCM (5 mL) y NaHCO₃ sat. ac. (5 mL). La mezcla se vertió en un separador de fases, la capa orgánica se recogió y se concentró para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Etap 3: 6'-Bromo-5-metil-2'',3'',5'',6''-tetrahidro-3'H-diespiro[imidazol-2,1'-indeno-2',4''-piran]-4(3H)-tione



6-Bromo-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[indeno-2,4'-piran]-1(3H)-imina (Ejemplo 25 Etapa 2, 235 mg, 0.84 mmol) y 2-oxopropanotioamida (Intermediario 2, 173 mg, 1.68 mmol) se recogieron en MeOH anhidro (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice que se eluyó con 0-50% de EtOAc en heptano para proporcionar 385 mg (95% de rendimiento) del compuesto del título; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.40 (br. s, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 3.71 (td, 2 H), 3.44 (m, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.64 (s, 1 H), 1.55 (s, 1 H), 1.27 (m, 2 H); MS (ES+) *m/z* 365 [M+H]⁺.

Etap 4: 6'-Bromo-5-metil-2'',3'',5'',6''-tetrahidro-3'H-diespiro[imidazol-2,1'-indeno-2',4''-piran]-4-amina

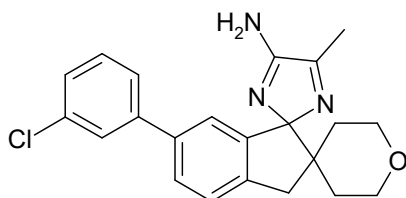


6'-Bromo-5-metil-2'',3'',5'',6''-tetrahidro-3'H-diespiro[imidazol-2,1'-indeno-2',4''-piran]-4(3H)-tione (Ejemplo 25 Etapa 3, 415 mg, 1.14 mmol) se recogió en NH₃ (7M en MeOH, 13 mL, 91 mmol) y la mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 2x1 h. La mezcla se concentró y el residuo resultante se recogió en NH₃ (7M en MeOH, 13 mL, 91 mmol) y se calentó nuevamente durante 1 h a 120 °C. La mezcla se concentró y el residuo resultante se

recogió en DCM (10 mL) y NaHCO₃ sat. ac. (5 mL) y se vertió en un separador de fases. La capa orgánica se recogió, se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice que se eluyó con 0-10% (0.1M NH₃ en MeOH) en DCM para proporcionar 295 mg (75% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.36 (dd, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 6.65 (br. s, 1 H), 3.65 (m, 2 H), 3.46 (m, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.66 (td, 1 H), 1.19 (m, 3 H); MS (ES+) *m/z* 348[M+H]⁺.

Ejemplo 26a

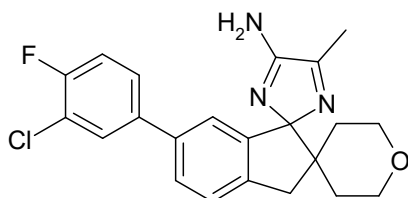
6'-(3-Clorofenil)-5-metil-2'',3'',5'',6''-tetrahidro-3'*H*-diespiro[imidazol-2,1'-indeno-2',4''-piran]-4-amina



Una mezcla de 6'-bromo-5-metil-2'',3'',5'',6''-tetrahidro-3'*H*-diespiro[imidazol-2,1'-indeno-2',4''-piran]-4-amina (Ejemplo 25, 75 mg, 0.22 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (40.4 mg, 0.26 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (8.86 mg, 10.77 μmol), K₂CO₃ ac.2 M (0.215 mL, 0.43 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL) se mezclaron en un recipiente y calentaron en un reactor de microondas a 130 °C durante 15 min. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con salmuera (3 mL) y se extrajo con DCM (3 x 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto del título se reunieron, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo acuoso resultante se extrajo con DCM (3 x 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo resultante se recogió en MeOH (2 mL) y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante el fin de semana para proporcionar 36 mg (44% de rendimiento) del compuesto del título; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.55 (t, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.39 (m, 3 H), 6.80 (d, 1 H), 6.61 (br. s, 1 H), 3.66 (m, 2 H), 3.48 (m, 1 H), 3.40 (td, 1 H), 3.22 (d, 1 H), 3.08 (d, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.72 (td, 1 H), 1.22 (m, 3 H); MS (ES+) *m/z* 380 [M+H]⁺.

Ejemplo 26c

6'-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5-metil-2'',3'',5'',6''-tetrahidro-3'*H*-diespiro[imidazol-2,1'-indeno-2',4''-piran]-4-amina

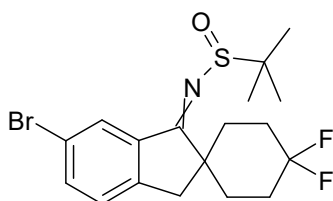


El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 26a con un 42% de rendimiento, a partir de 6'-bromo-5-metil-2'',3'',5'',6''-tetrahidro-3'*H*-diespiro[imidazol-2,1'-indeno-2',4''-piran]-4-amina (Ejemplo 25, 75 mg, 0.22 mmol) y ácido 3-cloro-4-fluorobencenoborónico (45.1 mg, 0.26 mmol); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.72 (dd, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 6.80 (d, 1 H), 6.60 (br. s, 1 H), 3.66 (m, 2 H), 3.48 (t, 1 H), 3.40 (m, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 3.07 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.71 (td, 1 H), 1.23 (m, 3 H); MS (ES+) *m/z* 398 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

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

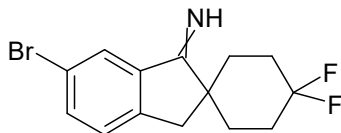
Etapas 1: N-(5'-Bromo-4,4-difluoro-espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfonamida



6'-Bromo-4,4-difluoro-espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-ona (Intermediario 11, 819 mg, 2.60 mmol), 2-metilpropano-2-sulfonamida (630 mg, 5.20 mmol) y etóxido de titanio (1.874 mL, 9.10 mmol) se disolvieron en THF 2-Me (9 mL) y calentaron hasta 120 °C con microondas durante 1 h. Se agregaron EtOAc (20 mL) y NaHCO₃ (ac., sat, 2 mL) bajo agitación. Se dejó la mezcla reposar sin agitación durante 1 h. La fase orgánica se recogió por filtración, se secó sobre

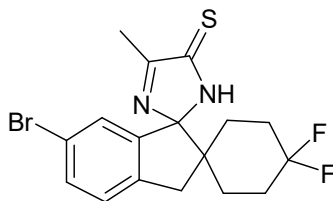
MgSO₄ y se concentró. La cromatografía ultrarrápida con un gradiente de 0 - 50% de EtOAc en n-heptano proporcionó el compuesto del título (340 mg, 31% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.25 (s, 9 H), 1.56 - 1.71 (m, 2 H), 2.10 (br. s., 6 H), 3.12 (s, 2 H), 7.49 (d, 1 H), 7.81 (dd, 1 H), 8.43 - 8.63 (m, 1 H). MS (ES+) *m/z* 418 [M+H]⁺.

Etapla 2: 6'-Bromo-4,4-difluoro-espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina



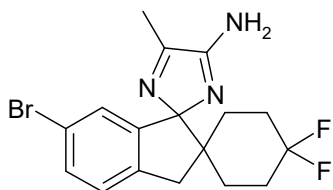
Se agregó HCl (4M en 1,4-dioxano, 3.38 mL, 13.51 mmol) a una solución de N-(5'-bromo-4,4-difluoro-espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Ejemplo 27 Etapa 1, 565 mg, 1.35 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (4 mL). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 90 min. Se agregó Et₂O (2 mL) y el precipitado se filtró y se lavó con Et₂O. El sólido se repartió entre DCM (8 mL) y NaHCO₃ sat. ac. (8 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar 6'-bromo-4,4-difluoro-espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina (418 mg, 99% de rendimiento), que se utilizó directamente en la siguiente etapa. MS (ES+) *m/z* 314 [M+H]⁺.

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



6'-Bromo-4,4-difluoro-espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina (Ejemplo 27 Etapa 2, 418 mg, 1.33 mmol) y 2-oxopropanotioamida (Intermediario 2, 412 mg, 3.99 mmol) se disolvieron en MeOH seco (6 mL) y la solución resultante se calentó a 60 °C bajo N₂(g) durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente un precipitado formado que se filtró y se secó al vacío, para producir el compuesto del título (387 mg, 73% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29 - 1.47 (m, 2 H), 1.49 - 1.62 (m, 2 H), 1.81 - 2.08 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 3.09 (d, 1 H), 3.15 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 12.42 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 399.0 [M+H]⁺.

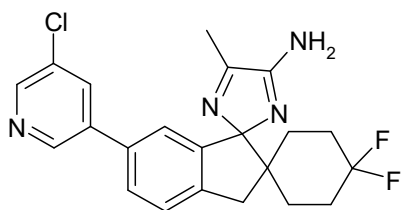
Etapla 4: 6'-Bromo-4,4-difluoro-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina



Se calentó 6'-Bromo-4,4-difluoro-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''(3''H)-tiona (Ejemplo 27 Etapa 3, 57 mg, 0.14 mmol) en amoníaco (7 M en MeOH) (1.5 mL, 10.5 mmol) en un reactor de microondas durante 40 min a 100 °C. La mezcla se concentró, se re-disolvió en amoníaco (7 M en MeOH) (1.5 mL, 10.5 mmol) y calentó con microondas durante 40 min a 100 °C. La mezcla se concentró. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de CHCl₃/MeOH 40:1-30:1-20:1 proporcionó el compuesto del título (21 mg, 39% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 - 1.29 (m, 1 H), 1.47 (m, 2 H), 1.61 - 1.73 (m, 1 H), 1.73 - 1.97 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 2.98 (d, 1 H), 3.08 (d, 1H), 6.67 (m, 3 H), 7.26 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H); MS (ES+) *m/z* 382 [M+H]⁺.

Ejemplo 28c

6'-(5-Cloropiridin-3-il)-4,4-difluoro-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina

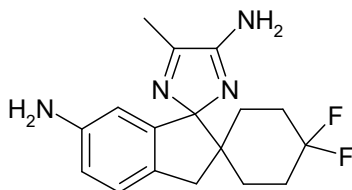


Se agregaron tetracloropaladato de sodio(II) (7.70 mg, 0.03 mmol), sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (7.02 mg, 0.03 mmol), 6'-bromo-4,4-difluoro-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 27, 100 mg, 0.26 mmol) y ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico (52.0 mg, 0.31 mmol) a un recipiente para microondas y se disolvió en 2-metil-tetrahydrofurano (1 mL). K₂CO₃ (2M ac.) (0.392 mL, 0.78 mmol) se agregó y el recipiente se insufló con Ar (g) y se tapó. La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 45 min. Se agregó más tetracloropaladato de sodio(II) (7.70 mg, 0.03 mmol), sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (7.02 mg, 0.03 mmol) y 0.5 equiv. de ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico a la mezcla de reacción y esta se calentó hasta 90 °C durante 1 h. Se agregó agua y el residuo se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (4g SiO₂, NH₃ 7 M en MeOH en DCM 1:9/DCM 0-100%) para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 38% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.23 - 1.32 (m, 1 H), 1.52 (br. s., 2 H), 1.72 (br. s., 1 H), 1.79 - 1.98 (m, 4 H), 2.19 (s, 3 H), 3.08 (d, 1 H), 3.16 (d, 1 H), 6.62 (br. s., 2 H), 6.90 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 8.10 (t, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.72 (d, 1 H). MS (APCI+) *m/z* 415.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 28d

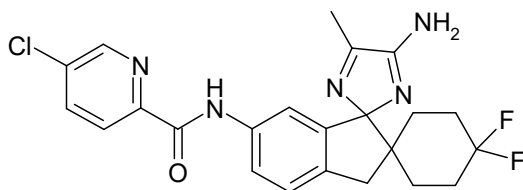
N-(4''-Amino-4,4-difluoro-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il)-5-cloropiridina-2-carboxamida

Etapa 1: 4,4-difluoro-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4'',6'-diamina



6'-Bromo-4,4-difluoro-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 27, 116 mg, 0.30 mmol), trans-4-hidroxi-L-prolina (40 mg, 0.30 mmol), yoduro de cobre(I) (29 mg, 0.15 mmol) y K₂CO₃ (126 mg, 0.91 mmol) se mezclaron en dimetilsulfóxido seco (3 mL) en un recipiente para microondas. La mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó amoníaco (30-33% en H₂O) (0.285 mL, 4.55 mmol), se tapó el recipiente y se calentó a 110 °C durante 3 h en un sintetizador de microondas. Se agregaron yoduro de cobre(I) adicional (29 mg, 0.15 mmol) y trans-4-hidroxi-L-prolina (40 mg, 0.30 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con salmuera (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna corta de sílice (4g SiO₂) y se eluyó con 0-100% (NH₃ 7 M en MeOH y DCM 1:9) en DCM para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 48% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.17 (t, 1 H), 1.48 (br. s., 2 H), 1.64 - 1.96 (m, 5 H), 2.11 - 2.17 (m, 3 H), 2.83 (d, 1 H), 2.90 (d, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 5.83 (d, 1 H), 6.37 (dd, 1 H), 6.50 (s, 2 H), 6.90 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 319.1 [M+H]⁺.

Etapa 2: N-(4''-Amino-4,4-difluoro-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il)-5-cloropiridina-2-carboxamida

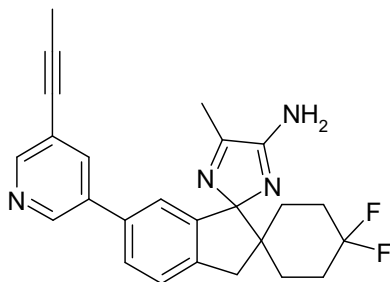


Se agregó hidrocloreto de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida de (36 mg, 0.19 mmol) a una suspensión de ácido 5-cloropicolínico (27 mg, 0.17 mmol) en DCM (0.5 mL). La solución anaranjada obtenida se agitó durante 5 min y se agregó por goteo durante 2 min a una solución enfriada en hielo de 4,4-difluoro-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4'',6'-diamina (Ejemplo 28d Etapa 1, 46 mg, 0.14 mmol) y HCl ac. 2M (0.072 mL, 0.14 mmol) en DMF (0.5 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó utilizando cromatografía preparativa para proporcionar

el compuesto del título (11 mg, 17% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.23 (d, 1 H), 1.51 (d, 2 H), 1.66 - 1.98 (m, 5 H), 2.18 (s, 3 H), 2.99 (d, 1 H), 3.08 (d, 1 H), 6.63 (br. s., 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.18 (dd, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 10.50 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 458.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 28h

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

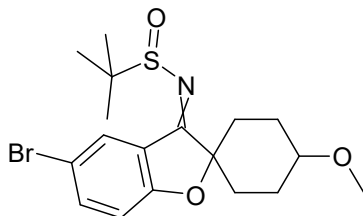


El compuesto del título (26 mg, 24% de rendimiento) se preparó como se describe en el Ejemplo 28c a partir de 6'-bromo-4,4-difluoro-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 27, 100 mg, 0.26 mmol) y ácido 5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-ilborónico (Intermediario 15, 50.5 mg, 0.31 mmol). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.22 - 1.30 (m, 1 H), 1.51 (br. s., 2 H), 1.71 (br. s., 1 H), 1.78 - 1.97 (m, 4 H), 2.09 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 3.06 (d, 1 H), 3.15 (d, 1 H), 6.61 (s, 2 H), 6.85 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 7.91 (t, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.67 (d, 1 H). MS (APCI+) m/z 419.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 29

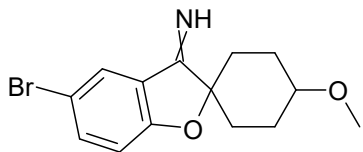
15 5'-bromo-4-metoxi-5"-metildiespiro[ciclohexano-1,2'-[1]benzofuran-3',2''-imidazol]-4"-amina

Etapas 1: N-(5-Bromo-4'-metoxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexano]-3-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida

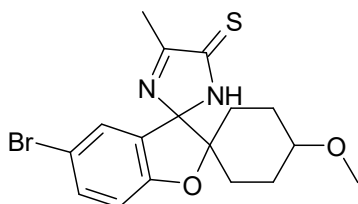


A una mezcla de 5-bromo-4'-metoxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexano]-3-ona (Intermediario 12, 2.8 g, 9.00 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (2.024 g, 16.20 mmol) en metil THF (15 mL) se agregó etóxido de titanio (3.71 mL, 18.00 mmol) y la reacción se calentó a reflujo. Después de 21 h, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se diluyó con EtOAc (150 mL). Se agregó agua (12 mL) por goteo durante 10 min bajo agitación vigorosa y se dejó reposar la mezcla sin agitación durante 1.5 h. Los sólidos se filtraron y los extractos orgánicos se evaporaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0%- 50% de EtOAc en heptano, para producir 2.41 g del compuesto del título (65% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.33 (s, 9 H), 1.81 (m, 6 H), 2.12 (d, 2 H), 3.33 (m, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 6.94 (d, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 8.53 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

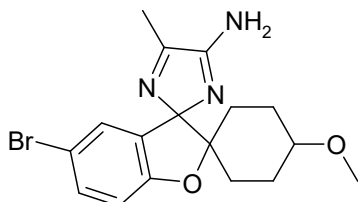
Etapas 2: 5-Bromo-4'-metoxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexano]-3-imina



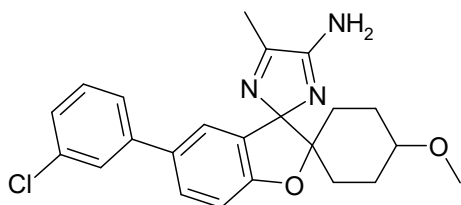
A una solución de N-(5-bromo-4'-metoxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexano]-3-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 29 Etapa 1, 2 g, 4.83 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (40 mL) se agregó HCl 4M in 1,4-dioxano (12.07 mL, 48.27 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó Et_2O (30 mL) y el precipitado se filtró y se lavó con Et_2O , posteriormente se repartió entre DCM (40 mL) y NaHCO_3 sat. ac. (40 mL). Las fases se separaron y se concentró la capa orgánica, para producir 1.37 g del compuesto del título en bruto que se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa: MS (EI) m/z 309 M^+ .

Etapas 3: 5'-Bromo-4-metoxi-5"-metildiespiro[ciclohexano-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"(3"H)-tiona

5 5-Bromo-4'-metoxi-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclohexan]-3-imina (Ejemplo 29 Etapa 2, 1.37 g, 4.41 mmol) y 2-oxopropanotioamida (Intermediario 2, 0.909 g, 8.81 mmol) se disolvieron en MeOH seco (25 mL) y la solución anaranjada resultante se calentó a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se agregó más 2-oxopropanotioamida (400 mg) y se continuó agitando. Después de 24 h, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0-100% de EtOAc en heptano proporcionó 373 mg del compuesto del título (21% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35 (m, 1 H), 1.47 (m, 3 H), 1.87 (m, 2 H), 1.97 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 4.11 (m, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H); MS (ES+) *m/z* 396 [M+H]⁺.

Etapas 4: 5'-Bromo-4-metoxi-5"-metildiespiro[ciclohexano-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amina

15 Una mezcla de 5'-bromo-4-metoxi-5"-metildiespiro[ciclohexano-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"(3"H)-tiona (Ejemplo 29 Etapa 3, 365 mg, 0.92 mmol) y amoníaco 7M en MeOH (10mL, 70.00 mmol) se preparó en un recipiente para microondas. Se tapó el recipiente y la reacción se calentó a 120 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en amoníaco 7M en MeOH (4 mL) y calentó una vez más a 120 °C durante 30 min utilizando microondas. Nuevamente, la mezcla se concentró, se agregó amoníaco 7M en MeOH (10mL, 70.00 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C. La mezcla se concentró y el producto en bruto se disolvió en 20% de MeOH en DCM y se filtró a través de una almohadilla de sílice y se eluyó con un 20% de MeOH en DCM. Después de concentración de la capa orgánica, se agregó DCM al residuo. Un sólido se formó que se filtró y se lavó con DCM, para producir 94 mg del compuesto del título (27% de rendimiento). El licor madre se concentró, se agregó Et₂O y el sólido se filtró y secó, para producir una segunda carga del compuesto del título (85 mg, 24% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 (d, 1 H), 1.43 (m, 3 H), 1.80 (d, 2 H), 1.95 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 3.07 (d, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 6.68 (d, 1 H), 6.74 (br. s., 2 H), 6.87 (d, 1 H), 7.31 (dd, 1 H); MS (ES+) *m/z* 379 [M+H]⁺.

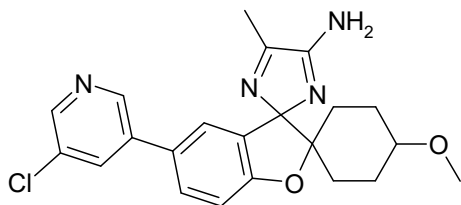
Ejemplo 30b**5'-(3-Clorofenil)-4-metoxi-5"-metildiespiro[ciclohexano-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amina**

30 Se colocaron ácido 3-clorofenilborónico (47.7 mg, 0.31 mmol), 5'-bromo-4-metoxi-5"-metildiespiro[ciclohexano-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 29, 77 mg, 0.20 mmol) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (8.37 mg, 10.18 μmol) en un recipiente de microondas y se disolvió en dioxano seco (2 mL). Se agregó una solución ac. 2M de K₂CO₃ (0.204 mL, 0.41 mmol), la mezcla se degasificó con gas nitrógeno y la mezcla se calentó a 120 °C durante 20 min en un reactor de microondas. La mezcla se combinó con una segunda reacción de 10 mg (0.03 mmol) de 5'-bromo-4-metoxi-5"-metildiespiro[ciclohexano-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amina y se concentró. Se agregó EtOAc (7 mL) y una solución sat. ac. de NaHCO₃ (5 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa, para producir 38.5 mg del compuesto del título (41% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (m, 1 H), 1.46 (m, 3 H), 1.82 (m, 2 H), 1.98 (m, 2 H),

2.21 (s, 3 H), 3.09 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 6.71 (br. s., 2 H), 6.85 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H); MS (APCI+) m/z 410 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30d

5'-(5-Cloropiridin-3-il)-4-metoxi-5"-metildiespiro[ciclohexano-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amina



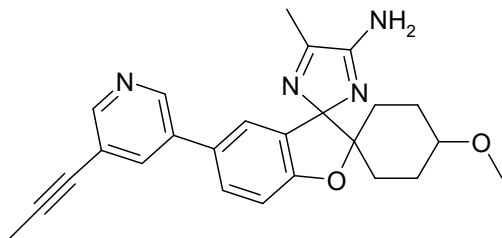
5

Se agregaron a un recipiente tetracloropaladato de sodio (II) (2.294 mg, 7.80 μ mol), sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (4.19 mg, 0.02 mmol), ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico (25.8 mg, 0.16 mmol) y 5'-bromo-4-metoxi-5"-metildiespiro[ciclohexano-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 29, 59 mg, 0.16 mmol). Se agregó 2-metil-tetrahidrofuran (1 mL) y K_2CO_3 2 M ac. (0.234 mL, 0.47 mmol) y la mezcla se desgasificó insuflando gas nitrógeno a través de la solución. Se tapó el recipiente y se calentó en un reactor de microondas a 90 °C durante 30 min y la mezcla bruta se combinó con una segunda reacción de 20 mg (0.05 mmol) de 5'-bromo-4-metoxi-5"-metildiespiro[ciclohexano-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amina. Se agregó agua (5 mL) y EtOAc (5 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando a 0-10% gradiente de MeOH, que contenía 1.2% 7M NH_3 en MeOH, en DCM proporcionó 36 mg del compuesto del título (56% de rendimiento): 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.22 (m, 1 H), 1.46 (m, 3 H), 1.81 (m, 2 H), 1.97 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 3.10 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 6.71 (br. s., 2 H), 7.01 (m, 2 H), 7.61 (dd, 1 H), 8.08 (t, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.72 (d, 1 H); MS (APCI+) m/z 411 $[M+H]^+$.

15

Ejemplo 30e

4-Metoxi-5"-metil-5'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]diespiro[ciclohexano-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amina



20

Se disolvieron ácido 5-(prop-1-inil)piridin-3-ilborónico (Intermediario 15, 57.4 mg, 0.36 mmol), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (9.79 mg, 0.01 mmol), carbonato de cesio (233 mg, 0.71 mmol) y 5'-bromo-4-metoxi-5"-metildiespiro[ciclohexano-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 29, 90 mg, 0.24 mmol) en una mezcla 6:3:1 de DME:EtOH:agua (2 mL) y se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 15 min. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc (7 mL) y $NaHCO_3$ sat. ac. (5 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía preparativa proporcionó 41 mg del compuesto del título (42% de rendimiento). 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.22 (m, 1 H), 1.46 (m, 3 H), 1.81 (m, 2 H), 1.98 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 3.10 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 6.70 (s, 2 H), 6.95 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.91 (t, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.67 (d, 1 H); MS (APCI+) m/z 415 $[M+H]^+$.

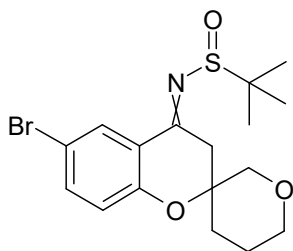
25

30

Ejemplo 45

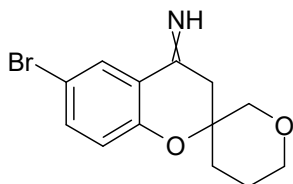
6'-Bromo-5-metil-5",6"-dihidro-4"-H-diespiro[imidazol-2,4'-cromeno-2',3"-piran]-4-amina

Etapas 1: N-(6-Bromo-5',6'-dihidro-4"-H-espiro[cromeno-2,3'-piran]-4(3H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida



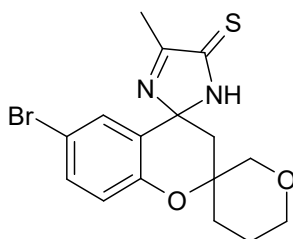
6-Bromo-5',6'-dihidro-4'*H*-espiro[cromeno-2,3'-piran]-4(3*H*)-ona (Intermediario 26, 2.007 g, 6.75 mmol), 2-metilpropano-2-sulfonamida (1.228 g, 10.13 mmol) y etóxido de titanio (2.78 mL, 13.51 mmol) se disolvieron en metil THF (16 mL) y calentaron a reflujo durante 19 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregaron EtOAc (80 mL) y NaHCO₃ (sat., 5 mL) bajo agitación. La mezcla se dejó reposar durante 1 h. La fase orgánica se recogió por filtración, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0-50% de EtOAc en heptano. Las fracciones deseadas se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros en una proporción de 1:1 determinada mediante NMR (2.63 g, 97% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.34 (s, 9H), 1.50 - 1.57 (m, 0.5H), 1.60 - 1.68 (m, 1H), 1.73 (m, 0.5H) 1.87 - 2.09 (m, 2H), 2.99 (d, 0.5H), 3.26 (d, 0.5H), 3.33 (d, 0.5H), 3.45 - 3.61 (m, 2H), 3.64 (d, 0.5H), 3.77 - 3.93 (m, 2H), 6.88 - 6.93 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H); MS (ES+) *m/z* 401.9 [M+H]⁺.

Etapas 2: 6-Bromo-5',6'-dihidro-4'*H*-espiro[cromeno-2,3'-piran]-4(3*H*)-imina



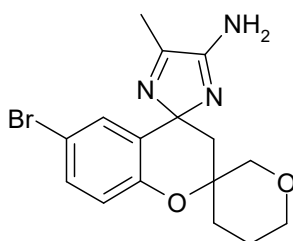
Se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano) (0.395 mL, 12.99 mmol) a una suspensión de *N*-(6-bromo-5',6'-dihidro-4'*H*-espiro[cromeno-2,3'-piran]-4(3*H*)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Ejemplo 45 Etapa 1, 520 mg, 1.30 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (6 mL) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 días. Se formó un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O. El sólido se disolvió en DCM y NaHCO₃ ac. sat., la mezcla se vertió en un separador de fases, la capa orgánica se recogió y se concentró. El compuesto del título se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Etapas 3: 6'-Bromo-5-metil-5'',6''-dihidro-4''*H*-diespiro[imidazol-2,4'-cromeno-2',3''-piran]-4(3*H*)-tiona



Se disolvieron 2-oxopropanotioamida (Intermediario 2, 289 mg, 2.80 mmol) y 6-bromo-5',6'-dihidro-4'*H*-espiro[cromeno-2,3'-piran]-4(3*H*)-imina (Ejemplo 45 Etapa 2, 331.4 mg, 1.12 mmol) en acetonitrilo (3 mL) y se calentaron utilizando un microondas durante 20 min a 120 °C. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0-50% de EtOAc en heptano pero se coeluyó con subproductos. El producto no completamente puro se usó como una mezcla en la siguiente etapa.

Etapas 4: 6'-Bromo-5-metil-5'',6''-dihidro-4''*H*-diespiro[imidazol-2,4'-cromeno-2',3''-piran]-4-amina



Se recogió 6'-Bromo-5-metil-5'',6''-dihidro-4''H-diespiro[imidazol-2,4'-cromeno-2',3''-piran]-4(3H)-tiona (Ejemplo 45 Etapa 3, 319 mg, 0.84 mmol) en amoníaco (7M en MeOH, 10 mL, 70.00 mmol) y la mezcla resultante se calentó en el reactor de microondas a 120 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó y se agregó amoníaco (7M en MeOH, 10 mL, 70.00 mmol) y la reacción se calentó utilizando un microondas durante 1 h a 120 °C. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se recogió en DCM y NaHCO₃ saturado y se vertió en un separador de fases. La fase orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0-100% de EtOAc en heptano seguido de un gradiente de 0-40% de MeOH con 1% de NH₃ en DCM. Las fracciones deseadas se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 43% de rendimiento) como una mezcla de diastereoisómeros en una proporción 1:1 determinada mediante NMR: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41 - 1.49 (m), 1.76 - 1.89 (m), 1.89 - 1.95 (m), 1.95 - 2.06 (m), 2.21 (s), 2.23 (s), 3.16 (m), 3.41 (d), 3.51 (dd), 3.69 (dd), 3.92 (t), 4.07 - 4.12 (m), 6.45 (d), 6.47 (d), 6.57 (br. s.), 6.61 (br. s.), 6.82 (d), 7.25 (d), 7.26 (d); MS (ES+) *m/z* 366.0 [M+H]⁺.

Separación de los isómeros de 6'-bromo-5-metil-5'',6''-dihidro-4''H-diespiro[imidazol-2,4'-cromeno-2',3''-piran]-4-amina

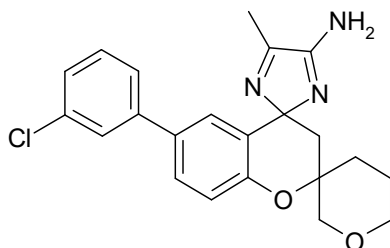
La mezcla diastereoisomérica de 6'-bromo-5-metil-5'',6''-dihidro-4''H-diespiro[imidazol-2,4'-cromeno-2',3''-piran]-4-amina (Ejemplo 45 Etapa 4) se separó (3 inyecciones por separado) utilizando cromatografía preparativa (Gilson Prep. system con una columna XBridge C18 10µm 50 x 250mm que aplicó un gradiente de 15-55% B (100% de MeCN) en A (95% 0.05 M NH₄OAc en agua MilliQ y 5% de MeCN) durante 15 min a una tasa de flujo de 100 mL/min) para proporcionar:

Isómero 1 (0.143 g, 11.5% de rendimiento) con configuración absoluta indeterminada y con tiempo de retención 12.5 min: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.54 - 1.61 (m, 1 H), 1.84 (ddd, 2 H), 1.96 - 2.06 (m, 1 H), 2.13 - 2.18 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 3.57 (ddd, 1 H), 3.70 (d, 1 H), 3.80 - 3.86 (m, 1 H), 4.03 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 7.25 (dd, 1 H); MS (ES+) *m/z* 366.0 [M+H]⁺.

Isómero 2 (0.109 g, 9% de rendimiento) con configuración absoluta indeterminada y con tiempo de retención 13.1 min: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.52 - 1.60 (m, 1 H), 1.72 (br. s., 2 H), 1.86 (ddd, 1 H), 1.95 - 2.06 (m, 1 H), 2.20 - 2.26 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 3.57 (ddd, 1 H), 3.66 (d, 1 H), 3.80 - 3.86 (m, 1 H), 3.95 (d, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 7.25 (dd, 1 H); MS (ES+) *m/z* 366.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 46a

6'-(3-Clorofenil)-5-metil-5'',6''-dihidro-4''H-diespiro[imidazol-2,4'-cromeno-2',3''-piran]-4-amina

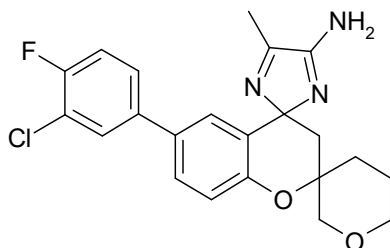


Isómero 1

Una mezcla de 6'-bromo-5-metil-5'',6''-dihidro-4''H-diespiro[imidazol-2,4'-cromeno-2',3''-piran]-4-amina (Ejemplo 45 Isómero 1, 116 mg, 0.32 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (64.7 mg, 0.41 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (26.0 mg, 0.03 mmol), K₂CO₃ (2 M ac.) (0.318 mL, 0.64 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL) se agregó a un recipiente para microondas. El recipiente se tapó, se vació y rellenó con argón. El recipiente se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min, se agregó salmuera y el residuo se extrajo con DCM (x3), se secó con un separador de fases y concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa. Las fracciones deseadas se concentraron. Se agregaron agua y DCM y se separaron las capas. La fase orgánica se secó con un separador de fases y se concentró para proporcionar Isómero 1 del compuesto del título (38.5 mg, 30% de rendimiento) con una configuración indeterminada: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.44 - 1.53 (m, 1 H), 1.83 - 1.92 (m, 3 H), 2.01 (d, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 3.41 - 3.48 (m, 1 H), 3.56 (d, 1 H), 3.67 - 3.73 (m, 1 H), 3.99 (d, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.39 - 7.47 (m, 3 H); MS (ES+) *m/z* 396 [M+H]⁺.

Isómero 2

6'-Bromo-5-metil-5'',6''-dihidro-4''H-diespiro[imidazol-2,4'-cromeno-2',3''-piran]-4-amina (Ejemplo 45 Isómero 2, 102 mg, 0.28 mmol) se trató como se describe en el Ejemplo 46a, Isómero 1, para proporcionar Isómero 2 del compuesto del título (52 mg, 46% de rendimiento) con una configuración indeterminada: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.45 - 1.51 (m, 1 H), 1.80 - 1.91 (m, 3 H), 2.04 (d, 1 H), 2.06 - 2.11 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 3.40 - 3.47 (m, 1 H), 3.54 (d, 1 H), 3.68 - 3.74 (m, 1 H), 3.94 (d, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 7.32 - 7.36 (m, 1 H), 7.36 - 7.40 (m, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.43 - 7.47 (m, 2 H); MS (ES+) *m/z* 396 [M+H]⁺.

Ejemplo 46b**6'-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5-metil-5".6"-dihidro-4"H-diespiro[imidazol-2,4'-cromeno-2',3"-piran]-4-amina****Isómero 1**

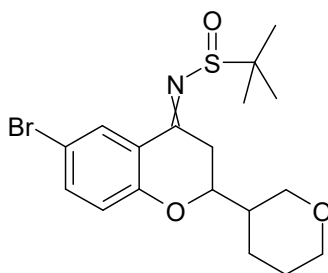
- 5 Se hicieron reaccionar 6'-Bromo-5-metil-5".6"-dihidro-4"H-diespiro[imidazol-2,4'-cromeno-2',3"-piran]-4-amina (Ejemplo 45 isómero 1, 77 mg, 0.21 mmol) y ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico (47.9 mg, 0.27 mmol) utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 46a isómero 1, para proporcionar el isómero 1 del compuesto del título (33 mg, 38% de rendimiento) con configuración indeterminada: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.44 - 1.52 (m, 1 H), 1.81 - 1.92 (m, 3 H), 1.97 - 2.05 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 3.41 - 3.48 (m, 1 H), 3.56 (d, 1 H), 3.67 - 3.74 (m, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 6.57 (s, 2 H), 6.60 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 3 H), 7.60 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Isómero 2

- 15 6'-Bromo-5-metil-5".6"-dihidro-4"H-diespiro[imidazol-2,4'-cromeno-2',3"-piran]-4-amina (Ejemplo 45 isómero 2, 77 mg, 0.21 mmol), y ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico (47.9 mg, 0.27 mmol) se hicieron reaccionar utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 46a isómero 1, para proporcionar isómero 2 del compuesto del título, (24 mg, 27% de rendimiento) con configuración indeterminada: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.41 - 1.54 (m, 1 H), 1.78 - 1.92 (m, 3 H), 1.99 - 2.13 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 3.40 - 3.47 (m, 1 H), 3.54 (d, 1 H), 3.68 - 3.74 (m, 1 H), 3.94 (d, 1 H), 6.53 (br. s, 2 H), 6.58 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 3 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

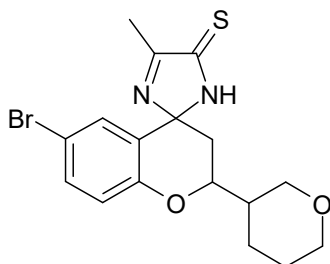
Ejemplo 47**6-Bromo-5'-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)espiro[cromano-4,2'-imidazol]-4'-amina**

- 20 **Etapas 1: N-(6-Bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)croman-4-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida**



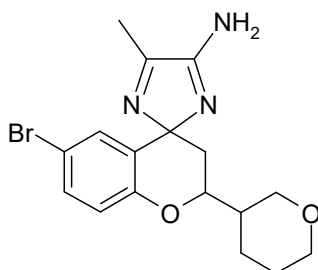
- 25 Se disolvieron 6-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)croman-4-ona (Intermediario 27, 1.5 g, 4.82 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (1.052 g, 8.68 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano seco (12 mL). Se agregó etóxido de titanio puro (1.788 mL, 8.68 mmol). La mezcla resultante se calentó mediante microondas a 130 °C durante 60 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL) y se agregó por goteo agua (40 mL) durante agitación vigorosa de la mezcla de reacción. Se continuó agitando durante 15 min. El sólido se decantó y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomita. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se filtró al vacío directamente a través una almohadilla de sílice (aprox. 10 g) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1.8 g, 90% de rendimiento). MS (ES+) m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 30 **Etapas 2: 6-Bromo-4'-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)espiro[croman-4,2'-imidazol]-5'-(1'H)-tiona**



Se disolvieron N-(6-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)croman-4-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 47 Etapa 1, 0.5 g, 1.21 mmol) y 2-oxopropanotioamida (Intermediario 2, 0.373 g, 3.62 mmol) en acetonitrilo seco (4.0 mL) en un recipiente de microondas seco. Se tapó el recipiente y se calentó con MW durante 20 min. a 130 °C. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto bruto del título que se utilizó directamente en la siguiente reacción. MS (ES+) m/z 395 [M+H]⁺.

Etapa 3: 6-Bromo-5'-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)espiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina



Se disolvió 6-bromo-4'-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)espiro[croman-4,2'-imidazol]-5'-(1'H)-tionea (Ejemplo 47 Etapa 2, 3.78 g, 9.56 mmol) en solución 7N de amoníaco en MeOH (30.1 mL, 210 mmol) y se calentó con MW a 100 °C durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se volvió a disolver en DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se separaron dos mezclas isoméricas utilizando un sistema Gilson RP HPLC con una columna X-Bridge C18, 50x250 mm con gradiente de elución de acetonitrilo en acetato de amonio 0.05 M ac. para proporcionar:

Mezcla isomérica 1 (241 mg, 7% de rendimiento) con tiempo de retención 13.75 min: MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺, y

Mezcla isomérica 2 (206 mg, 6% de rendimiento) con tiempo de retención 14.53 min: MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺.

Etapa 4: Separación de los isómeros de 6-bromo-5'-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)espiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina

Los isómeros en mezcla isomérica 1 del Ejemplo 47 Etapa 3, 60 mg, se separaron en SFC quiral utilizando una columna Chiralcel OD-H; 4.6*250 mm; 5 μm y una fase móvil que consiste en 10% de MeOH (que contenía 0.1% de dietilamina) y 90% de CO₂ a una tasa de flujo de 3 mL/min para proporcionar los siguientes estereoisómeros de configuración absoluta indeterminada:

Isómero 1 (13.7 mg, 11% de rendimiento) con tiempo de retención 7.63 min: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.48 (m, 2 H), 1.66 (m, 2 H), 1.83 (dt, 1 H), 1.98 (ddt, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.48 (m, 1 H), 3.38 (m, 2 H), 3.92 (d, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 4.33 (ddd, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 7.22 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺.

Isómero 2 (15.7 mg, 13% de rendimiento) con tiempo de retención 8.67 min: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.46 (m, 1 H), 1.53 (dd, 1 H), 1.67 (m, 2 H), 1.83 (dt, 1 H), 1.99 (dtd, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.50 (m, 1 H), 3.38 (m, 2 H), 3.92 (d, 1 H), 4.25 (dd, 1 H), 4.32 (ddd, 1 H), 6.56 (d, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 7.24 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺.

Isómero 3 (7.6 mg, 6% de rendimiento) con tiempo de retención 10.60 min: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.46 (m, 1 H), 1.56 (dd, 1 H), 1.67 (m, 2 H), 1.83 (dt, 1 H), 1.97 (dtd, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.40 (t, 1 H), 3.38 (m, 2 H), 3.93 (d, 1 H), 4.26 (dd, 1 H), 4.47 (ddd, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 7.24 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺.

Isómero 4 (7.8 mg, 6.5% de rendimiento) con tiempo de retención 11.64 min: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.45 (m, 1 H), 1.55 (dd, 1 H), 1.67 (m, 2 H), 1.83 (dt, 1 H), 1.97 (dtd, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.40 (m, 1 H), 3.38 (m, 2 H), 3.93 (d, 1 H), 4.26 (dd, 1 H), 4.47 (ddd, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 7.24 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 378 [M+H]⁺.

Los isómeros en mezcla isomérica 2 del Ejemplo 47 Etapa 3, 60 mg, se separaron en SFC quiral utilizando una columna Chiralpak AD-H; 20*250 mm; 5μm; y una fase móvil que consiste en 15% de IPA (que contenía 0.1% de dietilamina) y

85% de CO₂ a una tasa de flujo de 50 mL/min para proporcionar los siguientes estereoisómeros de configuración absoluta indeterminada:

Isómero 5 (14.2 mg, 11% de rendimiento) con tiempo de retención 5.49 min: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.44 (d, 1 H), 1.66 (m, 3 H), 1.98 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.57 (m, 1 H), 3.45 (m, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 4.41 (m, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 7.24 (dd, 1 H); MS (ES+) *m/z* 378 [M+H]⁺.

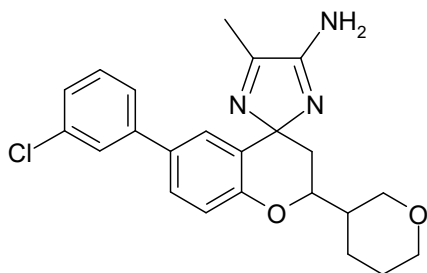
Isómero 6 (4.4 mg, 4% de rendimiento) con tiempo de retención 6.27 min: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.49 (d, 1 H), 1.64 (m, 3 H), 1.97 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.48 (m, 1 H), 3.43 (m, 2 H), 3.93 (m, 2 H), 4.53 (ddd, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 378 [M+H]⁺.

Isómero 7 (14.3 mg, 12% de rendimiento) con tiempo de retención 7.17 min: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.44 (d, 1 H), 1.66 (m, 3 H), 1.99 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.57 (m, 1 H), 3.45 (m, 2 H), 3.93 (m, 2 H), 4.41 (m, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 7.24 (dd, 1 H); MS (ES+) *m/z* 378 [M+H]⁺.

Isómero 8 (4.5 mg; 4% de rendimiento) con tiempo de retención 8.98 min: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.43 (m, 1 H), 1.63 (m, 3 H), 1.94 (m, 1 H), 2.04 (m, 1 H), 2.31 (m, 3 H), 2.47 (t, 1 H), 3.43 (m, 2 H), 3.94 (m, 2 H), 4.53 (m, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 7.23 (dd, 1 H); MS (ES+) *m/z* 378 [M+H]⁺.

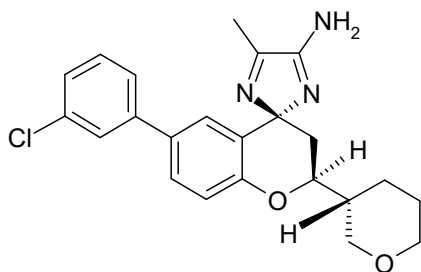
Ejemplo 48a

6-(3-Clorofenil)-5'-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)espiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina



Se mezclaron una mezcla de 6-bromo-5'-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)espiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina (mezcla isomérica 1 del Ejemplo 47 Etapa 3, 0.181 g, 0.48 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (0.112 g, 0.72 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.035 g, 0.04 mmol), K₂CO₃ (2 M ac.) (0.479 mL, 0.96 mmol) y 1,4-dioxano (4 mL) en un recipiente y calentaron en un reactor de microondas a 130 °C durante 15 min. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con salmuera (3 mL) y se extrajo con DCM (3 x 3 mL). Los orgánicos combinados se concentraron y el residuo resultante se recogió en MeOH (1.5 mL), se filtraron y se purificaron mediante cromatografía preparativa. Los estereoisómeros se separaron utilizando quiral HPLC SFC en una columna Fenomenex Lux C4; 4.6*250 mm; 5µm y una fase móvil que consiste en 20% de MeOH (que contenía 0.1% de dietilamina) y 80% de CO₂ y una tasa de flujo de 50 mL/min para proporcionar:

Isómero 1 (2S,4R)-6-(3-clorofenil)-5'-metil-2-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,2'-imidazol]-4'-amina:

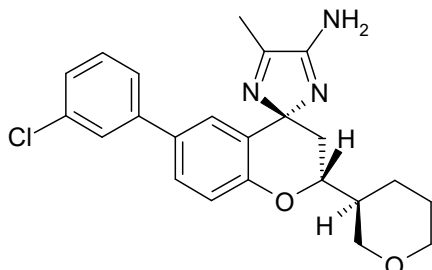


(23 mg, 12% de rendimiento) con tiempo de retención 6.77 min: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.70 (m, 4 H), 1.86 (m, 1 H), 2.02 (ddt, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.57 (t, 1 H), 3.40 (m, 2 H), 3.94 (d, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 4.39 (ddd, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.39 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 410 [M+H]⁺.

Isómero 2 con configuración absoluta indeterminada (19 mg, 10% de rendimiento) con tiempo de retención 7.85 min: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.69 (m, 4 H), 1.86 (m, 1 H), 2.02 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.57 (t, 1 H), 3.40 (m, 2 H), 3.94 (d, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 4.40 (ddd, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 7.24 (qd, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 7.33 (dd, 1 H), 7.39 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 410 [M+H]⁺.

Isómero 3 con configuración absoluta indeterminada (12 mg, 6% de rendimiento) con tiempo de retención 10.03 min: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.68 (m, 4 H), 1.86 (m, 1 H), 2.01 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.47 (t, 1 H), 3.40 (m, 2 H), 3.94 (m, 1 H), 4.31 (dd, 1 H), 4.54 (m, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.40 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 **Isómero 4** (2R,4R)-6-(3-clorofenil)-5'-metil-2-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-1',2,3,3'-tetrahidrospiro[cromeno-4,2'-imidazol]-4'-amina:



10 (10 mg, 5% de rendimiento) con tiempo de retención 11.65 min: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.69 (m, 4 H), 1.86 (d, 1 H), 2.01 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.47 (t, 1 H), 3.40 (m, 2 H), 3.95 (d, 1 H), 4.31 (dd, 1 H), 4.54 (ddd, 1 H), 6.76 (d, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.40 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-Bromo-5'-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)espiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina (mezcla isomérica 2 del Ejemplo 47 Etapa 3, 0.146 g, 0.39 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3-clorofenilborónico (0.091 g, 0.58 mmol) como se describe anteriormente. Los isómeros se separaron utilizando métodos HPLC quiral:

15 Método 1: HPLC SFC con una columna OD-H; 20*250 mm; 5 μm y una fase móvil que consiste en 15% (IPA/EtOH 50:50 que contenía 0.1% dietilamina) y 85% de CO_2 a una tasa de flujo de 50 mL/min para proporcionar:

Isómero 5 con configuración absoluta indeterminada (29 mg, 15% de rendimiento) con tiempo de retención 8.94 min: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.67 (m, 4 H), 2.02 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.65 (t, 1 H), 3.44 (td, 1 H), 3.52 (t, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 4.46 (m, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.29 (d, 2 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.39 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

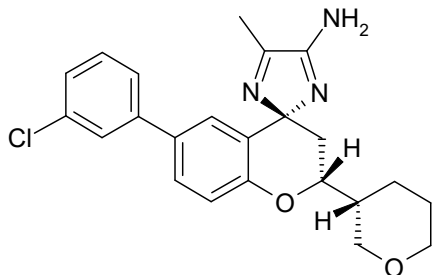
20 e

Isómero 6 con configuración absoluta indeterminada (9 mg, 5% de rendimiento) con tiempo de retención 11.11 min: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.60 (m, 4 H), 1.98 (td, 1 H), 2.07 (d, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.56 (t, 1 H), 3.43 (m, 1 H), 3.51 (t, 1 H), 3.96 (m, 2 H), 4.60 (dd, 1 H), 6.76 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.41 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 y

Mezcla isomérica 1 se separó adicionalmente utilizando el Método 2: HPLC SFC con una columna Fenomenex Lux C4; 20*250 mm; 5 μm , y una fase móvil que consiste en 20% de MeOH (que contenía 0.1% de dietilamina) y 80% de CO_2 a una tasa de flujo de 50 mL/min para proporcionar:

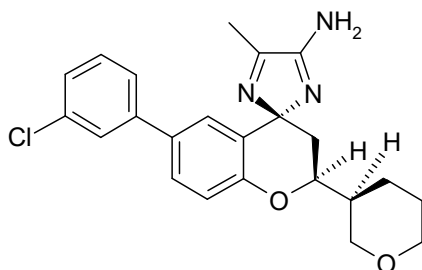
30 **Isómero 7** (2R,4R)-6-(3-clorofenil)-5'-metil-2-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-1',2,3,3'-tetrahidrospiro[cromeno-4,2'-imidazol]-4'-amina:



(8 mg, 4% de rendimiento) con tiempo de retención 6.64 min: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.65 (m, 4 H), 1.98 (dd, 1 H), 2.08 (d, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.55 (t, 1 H), 3.43 (td, 1 H), 3.51 (t, 1 H), 3.96 (m, 2 H), 4.61 (m, 1 H), 6.76 (d, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.34 (dd, 1 H), 7.41 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 e

Isómero 8 (2S,4R)-6-(3-clorofenil)-5'-metil-2-[(3S)-tetrahydro-2H-piran-3-il]-1',2,3,3'-tetrahidrospiro[cromeno-4,2'-imidazol]-4'-amina:

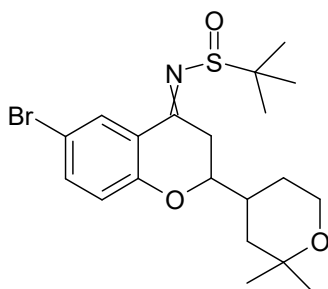


(25 mg, 13% de rendimiento) con tiempo de retención 10.30 min: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.68 (m, 4 H), 2.01 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.64 (t, 1 H), 3.45 (td, 1 H), 3.52 (t, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 4.47 (m, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.28 (d, 2 H), 7.33 (dd, 1 H), 7.39 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 49

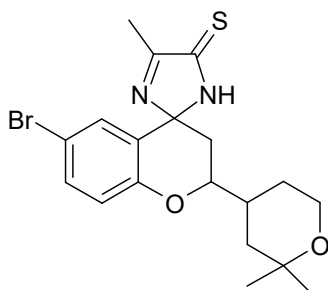
6-Bromo-2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-5'-metil-espiro[cromano-4,2'-imidazol]-4'-amina

Etapas 1: N-(6-Bromo-2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)croman-4-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida



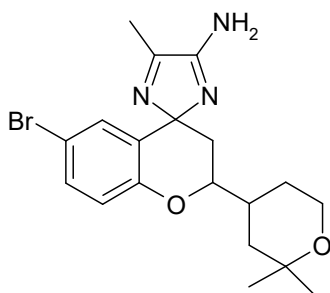
Se agregó etóxido de titanio (IV) (6.18 mL, 29.48 mmol) a una solución de 6-bromo-2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)croman-4-ona (Intermediario 28, 4 g, 11.79 mmol) en THF seco (150 mL) bajo argón. La solución se agitó 5 min antes de la adición de 2-metilpropano-2-sulfinamida (1.715 g, 14.15 mmol) en una porción. La reacción se sometió a reflujo durante el fin de semana (~70 h) con un baño con temperatura de calentamiento de 80 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc (300 mL). Se agregó NaHCO_3 saturado (150 mL) bajo agitación vigorosa. Después de 5 min se agregó tierra de diatomeas y la mezcla se agitó durante otras 10 min. La suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas (que se lavó con EtOAc) y el filtrado se evaporó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptano) sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título (4.93 g, 95% de rendimiento): MS (ES+) m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2: 6-Bromo-2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-5'(1'H)-tiona



Se agregó una solución de 2-oxopropanotioamida (Intermediario 2, 3.29 g, 31.94 mmol) en DMF seco (15 mL) a N-(6-bromo-2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)croman-4-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 49 Etapa 1, 4.71 g, 10.65 mmol) en un recipiente seco para microondas bajo argón. Se tapó el recipiente y se calentó a 120 °C durante 30 min. El producto no se aisló pero se utilizó directamente en la solución en la siguiente reacción: MS (ES-) m/z 421 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Etapas 3: 6-Bromo-2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina



Se disolvió 6-bromo-2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-5'(1'H)-tione (Ejemplo 49 Etapa 2), directamente a partir de la etapa previa en DMF seco (4 mL) en un recipiente para microondas. Se agregó amoníaco, 7M en MeOH (18 mL, 126 mmol). Se tapó el recipiente y la reacción se calentó a 100 °C durante 60 min en un reactor de microondas (tiempo fijo de retención). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en amoníaco (7M en MeOH, 18 mL, 126 mmol) y se calentó a 120 °C durante 30 min en un reactor de microondas. Este ciclo se repitió tres veces más. Después de la evaporación del disolvente, el producto restante se sometió a cromatografía ultrarrápida (0 - 7% de MeOH(NH₃) en DCM) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de isómeros (1.29 g, 30% de rendimiento en dos etapas): MS (ES+) *m/z* 406 [M+H]⁺.

10 Etapa 4: Separación de los isómeros de 6-bromo-2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina:

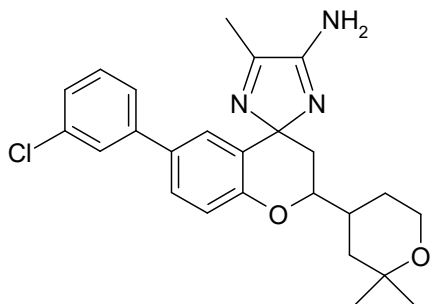
Se purificó 6-bromo-2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina (Ejemplo 49 Etapa 3, 1.28 g, 3.15 mmol) utilizando un sistema Gilson RP HPLC con una columna X-Bridge C18, 50x250 mm con gradiente de elución de acetonitrilo en amonio acetato 0.05 M ac.. La purificación para proporcionar dos mezclas de isómeros:

Mezcla isomérica 1: (182 mg, 14% de rendimiento) con tiempo de retención 8.11 min: MS (ES+) *m/z* 406 [M+H]⁺.

Mezcla isomérica 2: (608 mg, 47% de rendimiento) con tiempo de retención 8.68 min: MS (ES+) *m/z* 406 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

6-(3-Clorofenil)-2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina



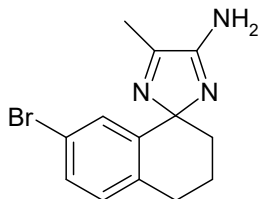
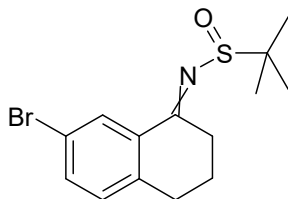
20

Se mezclaron 6-bromo-2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina (mezcla isomérica 1 del Ejemplo 49 Etapa 4, 0.08 g, 0.20 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (0.046 g, 0.30 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.015 g, 0.02 mmol), solución de K₂CO₃ 2 M ac. (0.197 mL, 0.39 mmol) y 1,4-dioxano (1.5 mL) en un recipiente y calentaron en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua y se secó durante Na₂SO₄. El filtrado se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar mezcla isomérica 1 del compuesto del título (30 mg, 35% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.28 (m, 7 H), 1.48 (m, 3 H), 1.64 (d, 1 H), 1.91 (t, 1 H), 2.11 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.51 (t, 1 H), 3.74 (td, 1 H), 3.85 (td, 1 H), 4.48 (dd, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.32 (d, 2 H), 7.40 (m, 2 H); MS (ES+) *m/z* 438 [M+H]⁺.

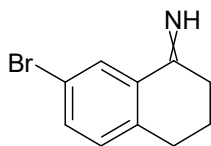
Utilizando el mismo procedimiento anterior pero a partir de 6-bromo-2-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-5'-metilespiro[croman-4,2'-imidazol]-4'-amina (mezcla isomérica 2 del Ejemplo 49 Etapa 4, 0.102 g, 0.25 mmol) proporcionó mezcla isomérica 2 del compuesto del título (35 mg, 32% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.29 (m, 6 H), 1.50 (m, 3 H), 1.66 (d, 1 H), 1.90 (d, 1 H), 2.17 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.62 (m, 1 H), 3.74 (td, 1 H), 3.86 (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 6.64 (d, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 438 [M+H]⁺.

35

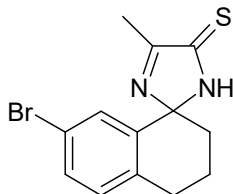
Ejemplo 51

7'-Bromo-5-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[imidazol-2,1'-naftalen]-4-amina**Etapla 1: N-(7-Bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

- 5 Se disolvieron 7-Bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (5 g, 22.21 mmol), 2-metilpropano-2-sulfinamida (4.04 g, 33.32 mmol) y etóxido de titanio (9.15 mL, 44.43 mmol) en 2-Me THF (50 mL) y calentó a reflujo durante 22 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente EtOAc (20 mL), NaHCO₃ (sat, 5 mL) y se agregó agua bajo agitación. Se dejó la mezcla reposar sin agitación durante 1 h. La fase orgánica se recogió por filtración, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (7.29 g) que se usó sin purificación en la siguiente etapa: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.34 (s, 9 H), 2.00 - 2.10 (m, 2 H), 2.77 - 2.86 (m, 2 H), 3.01 - 3.12 (m, 1 H), 3.28 (ddd, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 8.25 (d, 1 H), MS (ES+) *m/z* 328[M+H]⁺.
- 10

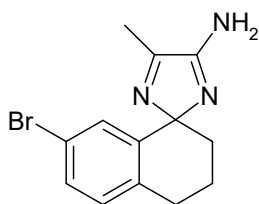
Etapla 2: 7-Bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-imina

- 15 Se agregó HCl (4M en 1,4-dioxano) (6.75 mL, 222.07 mmol) a una suspensión de N-(7-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 51 Etapa 1, 7.29 g, 22.2 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (50 mL). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado que se formó se filtró y se lavó con Et₂O. El sólido se disolvió en DCM y NaHCO₃ sat. ac., la mezcla se vertió en un separador de fases, la capa orgánica se recogió y se concentró. El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapla 3: 7'-Bromo-4-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[imidazol-2,1'-naftaleno]-5(1H)-tionea

- 20 Se disolvió 7-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-imina (Ejemplo 51 Etapa 2, 3 g, 13.39 mmol) en MeOH (70 mL) y THF (10 mL). Se agregó 2-oxopropanotioamida (4.14 g, 40.16 mmol, Intermediario 2). La solución se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado que se formó se filtró, se lavó con MeOH frío y se secó al vacío. El licor madre se concentró. El precipitado combinado y el licor madre concentrado se purificaron utilizando dos cromatografías ultrarrápidas subsecuentes (1: 40 g SiO₂, 0-30% 0.2 NH₃ en MeOH en DCM, 2: 80 g SiO₂, 0-10 % NH₃ 0.2 M en MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (1.05 g, 25% de rendimiento). MS (ES+) *m/z* 309 [M+H]⁺.
- 25

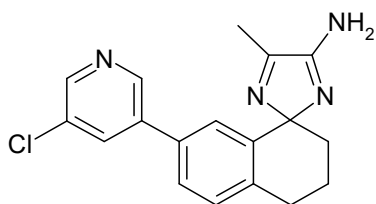
Etapla 4: 7'-Bromo-5-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[imidazol-2,1'-naftalen]-4-amina



Se recogió 7'-bromo-4-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[imidazol-2,1'-naftaleno]-5(1H)-tione (Ejemplo 51 Etapa 3, 1 g, 3.23 mmol) en amoníaco (7M en MeOH, 15 mL, 105 mmol) y la mezcla resultante se calentó en el reactor de microondas a 110 °C durante 30 min. El disolvente se evaporó. Se agregó amoníaco (7M en MeOH, 15 mL, 105 mmol) y la reacción se calentó nuevamente utilizando un MW durante 30 min a 110 °C. El disolvente se evaporó. Se agregó amoníaco (7M en MeOH, 15 mL, 105 mmol) y la reacción se calentó nuevamente utilizando un MW durante 30 min a 110 °C. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con ácido cítrico 0.1 M (2 x 10 mL). La capa orgánica se eliminó mientras la fase acuosa se basificó hasta un pH de 12 mediante la adición de 50% de NaOH (ac.) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con un separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.619 g, 65% de rendimiento). Se purificaron 20 mg del producto utilizando cromatografía ultrarrápida (4 g SiO₂, DCM en 0.1M NH₃ en MeOH) para proporcionar el compuesto del título (10 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.88 - 1.99 (m, 2 H), 2.07 - 2.16 (m, 1 H), 2.20 (dq, 1 H), 2.31 - 2.37 (m, 3 H), 2.92 (t, 2 H), 6.68 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 7.25 (dd, 1 H); ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.84 (ddd, 1 H), 1.94 (ddd, 1 H), 2.03 - 2.12 (m, 1 H), 2.15 (dtd, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.91 (t, 2 H), 6.69 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.29 (dd, 1 H), MS (ES+) *m/z* 292 [M+H]⁺.

Ejemplo 52

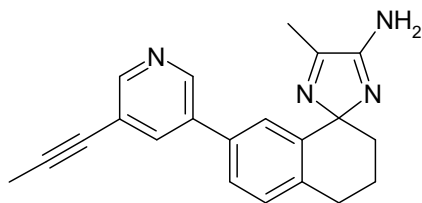
7'-(5-Cloropiridin-3-il)-5-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[imidazol-2,1'-naftalen]-4-amina



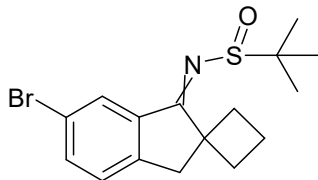
Se agregaron tetracloropaladato de sodio(II) (3.52 mg, 0.01 mmol), sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (6.43 mg, 0.02 mmol), ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico (51.6 mg, 0.31 mmol) y 7'-bromo-5-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[imidazol-2,1'-naftalen]-4-amina (Ejemplo 51 Etapa 4, 70 mg, 0.24 mmol) a un recipiente. Se agregaron 2-metil-tetrahidrofurano (1 mL) y K₂CO₃ (2M ac.) (0.359 mL, 0.72 mmol) y la mezcla se desgasificó mediante insuflación de N₂ (g). Se tapó el recipiente y calentó en un reactor de microondas a 90 °C durante 30 min. Se agregaron EtOAc (5 mL) y agua (5 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4 g SiO₂, 0-10% de MeOH que contenía NH₃ 0.1M en DCM). Las fracciones que contenían producto se combinaron y concentraron, para producir el compuesto del título (26 mg, 33% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.85 - 1.94 (m, 1 H), 2.01 (ddd, 1 H), 2.08 - 2.17 (m, 1 H), 2.17 - 2.27 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 3.02 (t, 2 H), 6.84 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.97 (t, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.57 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 325 [M+H]⁺.

Ejemplo 53

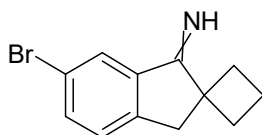
5-Metil-7'-(5-(prop-1-inil)piridin-3-il)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[imidazol-2,1'-naftalen]-4-amina



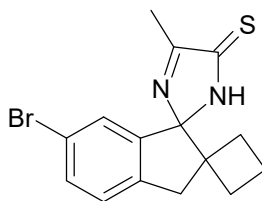
El compuesto del título (19 mg, 22% de rendimiento), se preparó como se describe en el Ejemplo 52 a partir de ácido 5-(prop-1-inil)piridin-3-ilborónico (Intermediario 15, 66 mg, 0.33 mmol) y 7'-bromo-5-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[imidazol-2,1'-naftalen]-4-amina (Ejemplo 51, 75 mg, 0.26 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.86 - 1.93 (m, 1 H), 2.01 (ddd, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 2.09 - 2.17 (m, 1 H), 2.17 - 2.26 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 3.02 (t, 2 H), 6.80 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.85 (t, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 329 [M+H]⁺.

Ejemplo 54**6'-Bromo-5''-metil-3'H-diespiro[ciclobutano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina****Etapla 1: N-(5'-Bromospiro[ciclobutano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

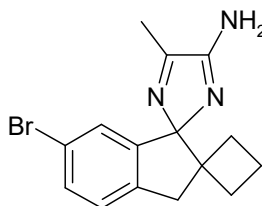
- 5 Se disolvieron 6'-bromospiro[ciclobutano-1, 2'-indeno]-1'(3'H)-ona (Intermediario 38, 1.1 g, 4.38 mmol), 2-metilpropano-2-sulfinamida (0.96 g, 7.88 mmol), y etóxido de titanio (1.805 mL, 8.76 mmol) en THF de metilo (20 mL) y se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, posteriormente se diluyó con EtOAc (150 mL). Se agregó por goteo agua (22 mL) durante 10 min bajo agitación vigorosa y la mezcla se dejó reposar sin agitación durante 1.5 h. Los sólidos se filtraron y los orgánicos se evaporaron para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: heptano/etilacetato 8:1) para proporcionar el compuesto del título (2.1 g, 77% de rendimiento), que se utilizó como tal en la siguiente etapa: MS (ES+) m/z 354 [M+H]⁺.

Etapla 2: 6'-Bromospiro[ciclobutano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-imina

- 15 Se agregó ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano, 14.89 mL, 59.55 mmol) a una solución de N-(5'-bromospiro[ciclobutano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 54 Etapa 1, 2.11 g, 5.96 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (60 mL), y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de argón durante 3 h. Se agregó Et₂O (4 mL) y el precipitado se filtró y se lavó con Et₂O, posteriormente se repartió entre DCM (100 mL) y NaHCO₃ sat. ac. (100 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título que se utilizó como tal sin purificación adicional.

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

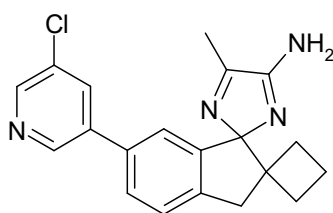
- 25 Se disolvieron 6'-bromospiro[ciclobutano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-imina (Ejemplo 54 Etapa 2, 1.49 g, 5.96 mmol) y 2-oxopropanotioamida (Intermediario 2, 1.844g, 17.88 mmol) en MeOH seco (12 mL) y la solución resultante se calentó a 60 °C bajo una atmósfera de argón durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: heptano/EtOAc 12:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (1.62 g, 81% de rendimiento): NMR: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.73 - 2.07 (m, 6 H), 2.42 (s, 3 H), 3.13 - 3.38 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 9.15 (br. s., 1 H); MS (ES+) m/z 337 [M+H]⁺.

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

Se mezclaron juntos 6'-bromo-5"-metil-3'H-diespiro[ciclobutano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-tione (Ejemplo 54 Etapa 3, 1.62 g, 4.83 mmol) y amoníaco (7M en MeOH, 15.2 mL, 106 mmol) en un recipiente de microondas. Se tapó el recipiente y la reacción se calentó a 90 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en amoníaco (7M en MeOH, 15.2 mL, 106 mmol) y calentó una vez más a 90 °C durante 30 min en un reactor de microondas. Este ciclo se repitió cuatro veces más. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se acidificó con ácido clorhídrico 2 M ac. y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se trató con NaOH 2M hasta que se alcanzó un pH básico y esta se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La fase orgánica se acidificó con ácido cítrico 2M. La fase acuosa se trató con NaOH 2M hasta que se alcanzó un pH básico y esta se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas que contenían el compuesto del título se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 50% ac. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1.0 g, 65% de rendimiento): NMR: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.48 - 1.67 (m, 4 H), 1.73 - 1.86 (m, 1 H), 2.08 - 2.17 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 3.06 - 3.20 (m, 2 H), 6.65 (br. s., 2 H), 6.71 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H); MS (ES+) *m/z* 318 [M+H]⁺.

Ejemplo 55

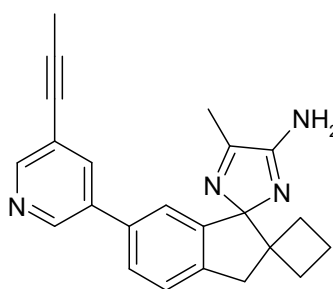
6'-(5-Cloropiridin-3-il)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclobutano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina



Se agregó tetracloropaladato de sodio (II) (2.77 mg, 9.43 μmol), sulfonato de 3-(di-*tert*-butilfosfonio)propano (5.06 mg, 0.02 mmol), ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico (40.6 mg, 0.25 mmol) y 6'-bromo-5"-metil-3'H-diespiro[ciclobutano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 54, 60 mg, 0.19 mmol) a un recipiente. Se agregó 2-metil-tetrahidrofurano (1 mL) y K₂CO₃ 2 M ac. (0.283 mL, 0.57 mmol) y la mezcla se desgasificó mediante insuflación con N₂ (g). Se tapó el recipiente y calentó en un reactor de microondas a 90 °C durante 30 min. Se agregaron EtOAc (5 mL) y agua (5 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0-10% de MeOH, que contenía NH₃ 7M 1.2% en MeOH, en DCM, proporcionó 51 mg del compuesto del título (77% de rendimiento). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.62 (m, 4 H) 1.83 (d, 1 H) 2.16 (s, 1 H) 2.21 (s, 3 H) 3.23 (d, 2 H) 6.60 (s, 2 H) 6.94 (d, 1 H) 7.43 (d, 1 H) 7.58 (dd, 1 H) 8.10 (t, 1 H) 8.57 (d, 1 H) 8.71 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 351 [M+H]⁺.

Ejemplo 56

5"-Metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclobutano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina



El compuesto del título (60 mg, 68% de rendimiento) se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 55, a partir de 6'-bromo-5"-metil-3'H-diespiro[ciclobutano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 54) (80 mg, 0.25 mmol) y ácido 5-(prop-1-en-1-il)piridin-3-ilborónico (Intermediario 15, 53 mg, 0.33 mmol). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.59 (m, 4 H) 1.83 (d, 1 H) 2.09 (s, 3 H) 2.16 (d, 1 H) 2.21 (s, 3 H) 3.23 (m, 2 H) 6.60 (s, 2 H) 6.89 (d, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.54 (dd, 1 H) 7.91 (t, 1 H) 8.52 (d, 1 H) 8.67 (d, 1 H). MS (ES+) *m/z* 355 [M+H]⁺.

Ejemplo 57

Separación de los isómeros de 5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclobutano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina

Los isómeros de 5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclobutano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 56, 47 mg, 0.13 mmol) se separaron utilizando una SFC Berger Multigram II HPLC preparativa, con una columna

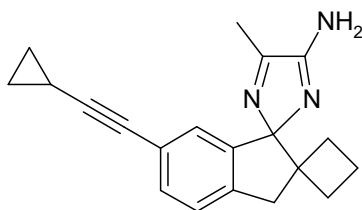
Chiralcel OD-H; 20*250 mm; 5µm, y una fase móvil que consiste en 30% de MeOH (que contenía 0.1% de DEA) y 70% de CO₂ a una tasa de flujo de 50 mL/min para proporcionar:

Isómero 1 con configuración absoluta indeterminada (16 mg, 34% de rendimiento) con tiempo de retención 2.4 min: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.58 (m, 4 H), 1.83 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 2.16 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 3.23 (m, 2 H), 6.59 (m, 2 H), 6.89 (m, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.91 (m, 1 H), 8.52 (m, 1 H), 8.67 (m, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 355 [M+H]⁺; e

Isómero 2 con configuración absoluta indeterminada (15 mg, 33% de rendimiento) con tiempo de retención 7.2 min: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.61 (br. s., 4 H), 1.82 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 2.16 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 3.23 (d, 2 H), 6.60 (s, 2 H), 6.89 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.91 (t, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 8.67 (d, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 355 [M+H]⁺.

Ejemplo 58

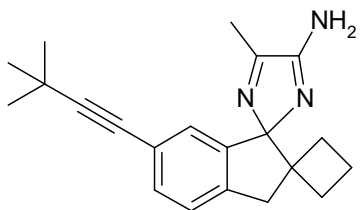
6'-(Ciclopropiletil)-5''-metil-3'H-diespiro[ciclobutano-1, 2'-indeno-1', 2''-imidazol]-4''-amina



A una solución de 6'-bromo-5''-metil-3'H-diespiro[ciclobutano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 54, 0.10 g, 0.31 mmol) en DMF (10 mL) bajo argón se agregó etilciclopropano (0.031 g, 0.47 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.036 g, 0.03 mmol) y trietilamina (1.31 mL, 9.43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min antes de la adición de yoduro cuproso (8.98 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 65 °C. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ ac. sat. y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (0.046 g, 48% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.60 - 0.73 (m, 2 H), 0.77 - 0.89 (m, 2 H), 1.46 (tt, 1 H), 1.50 - 1.65 (m, 4 H), 1.72 - 1.85 (m, 1 H), 2.08 - 2.16 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 3.07 - 3.23 (m, 2 H), 6.54 (d, 1 H), 6.60 (s, 2 H), 7.16 (dd, 1 H), 7.20 - 7.27 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 304 [M+H]⁺.

Ejemplo 59

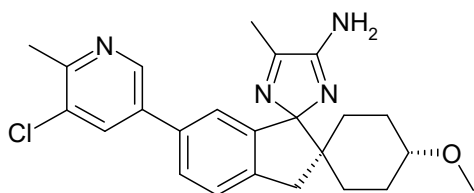
6'-(3, 3-Dimetilbut-1-in-1-il)-5''-metil-3'H-diespiro[ciclobutano-1,2'-indeno-1', 2''-imidazol]-4''-amina



A una solución de 6'-bromo-5''-metil-3'H-diespiro[ciclobutano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 54, 0.100 g, 0.31 mmol) en DMF (10 mL) bajo argón se agregó 3, 3-dimetilbut-1-ina (0.039 g, 0.47 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.036 g, 0.03 mmol) y trietilamina (1.31 mL, 9.43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min antes de la adición de yoduro cuproso (8.98 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 65 °C y se repartió entre NaHCO₃ ac. sat. y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (0.039 g, 38% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (s, 9 H), 1.47 - 1.66 (m, 4 H), 1.73 - 1.84 (m, 1 H), 2.09 - 2.17 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 3.16 (d, 2 H), 6.53 (d, 1 H), 6.60 (s, 2 H), 7.14 (dd, 1 H), 7.24 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 320 [M+H]⁺.

Ejemplo 60

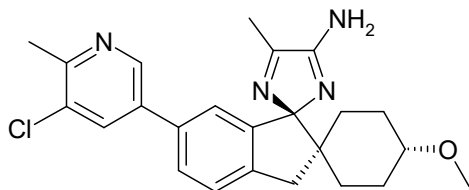
(1*r*,4*r*)-6'-(5-Cloro-6-metilpiridin-3-il)-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina



Se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (287 mg, 1.13 mmol), (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19, 213 mg, 0.57 mmol) y acetato de potasio (167 mg, 1.70 mmol) y dioxano (3 mL) y la mezcla se desgasificó con una corriente de argón (g) durante un par de min. Se agregó PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (32.4 mg, 0.04 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 h bajo atmósfera de N₂. Se agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (120 mg, 0.47 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. Los extractos volátiles se eliminaron al vacío y se mezclaron 80 mg del residuo ((1r,4r)-4-metoxi-5''-metil-6''-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (MS (ES+) *m/z* 424 [M+H]⁺) con 5-bromo-3-cloro-2-metilpiridina (Intermediario 43, 47 mg, 0.23 mmol), K₂CO₃ (0.38 mL, 0.76 mmol) y dioxano (2 mL). La mezcla se desgasificó con una corriente de argón (g) durante un par de min. Se agregó PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ aducto (138 mg, 0.19 mmol). Se tapó el recipiente y calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 30 min. Se agregó EtOAc y la mezcla se lavó con salmuera y agua. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (12 g SiO₂, MeOH 0-20% que contenía NH₃ 0.1 M en DCM). El producto en bruto se purificó con cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentró. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases se separaron utilizando un separador de fases. La fase orgánica se concentró al vacío para producir el compuesto del título (5 mg, 6% de rendimiento): ¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 1.11 (td, 1 H), 1.24 - 1.43 (m, 2 H), 1.49 (td, 1 H), 1.63 (td, 2 H), 1.90 - 2.00 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 3.04 - 3.12 (m, 1 H), 3.15 (d, 1 H), 3.25 (d, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 6.99 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.55 (dd, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 423 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 61

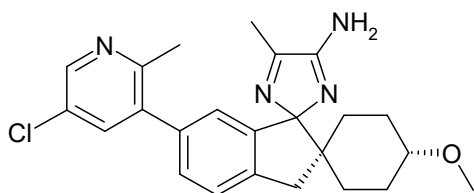
(1r,1'R,4R)-6'-(5-Cloro-6-metilpiridin-3-il)-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina



Se disolvió (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina como la sal del ácido D(+)-10-canforsulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 0.4 g, 0.66 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (5 mL). Se agregó KOH (0.4 g, 7.13 mmol) en agua (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min antes de eliminar la fase acuosa y el residuo se lavó con solución 2M de K₂CO₃ (3 mL). La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se transfirió a un recipiente para microondas. Se agregó 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario 44, 0.200 g, 0.79 mmol) seguido de K₂CO₃ (2.0 M, 0.986 mL, 1.97 mmol). Se insufló Ar (g) a través de la mezcla. Se agregaron tetracloropaladato de sodio(II) (9.67 mg, 0.03 mmol) y sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (0.018 g, 0.07 mmol) y el recipiente se cerró y se calentó con MW durante 30 min a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron agua y 2-Me THF y se eliminó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con salmuera y agua y se concentró al vacío. El producto se purificó utilizando cromatografía ultrarrápida (40 g SiO₂, gradiente de elución 0-100% de EtOAc en heptano) seguido de cromatografía ultrarrápida (40 g SiO₂, gradiente de elución 0-10% de MeOH (que contenía 0.2 M NH₃) en DCM) para proporcionar el compuesto del título (0.065 g, 23% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.90 - 1.02 (m, 1 H), 1.09 - 1.31 (m, 2 H), 1.35 - 1.55 (m, 3 H), 1.83 (d, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.52 - 2.59 (m, 3 H), 2.89 - 3.03 (m, 2 H), 3.03 - 3.13 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 6.54 (br. s., 2 H), 6.84 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 423 [M+H]⁺.

Ejemplo 62

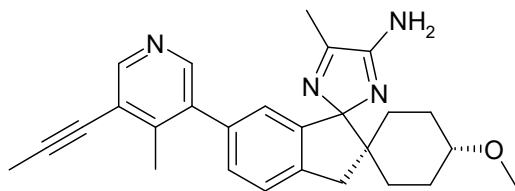
(1r,4r)-6'-(5-Cloro-2-metilpiridin-3-il)-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina



Se agregaron 3-bromo-5-cloro-2-metilpiridina (Intermediario 41, 47 mg, 0.23 mmol), (1*r*,4*r*)-4-metoxi-5''-metil-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (que se preparó en el Ejemplo 60, 80 mg, 0.19 mmol), K₂CO₃ (solución 2 M ac., 0.38 mL, 0.76 mmol) y dioxano (2 mL) y la mezcla se desgasificó con una corriente de argón durante un par de min. Se agregó PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ aducto (138 mg, 0.19 mmol). Se tapó el recipiente y calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 30 min. Se agregó EtOAc y la reacción se lavó con salmuera y agua. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (12 g SiO₂, MeOH 0-20% que contenía NH₃ 0.1 M en DCM). El producto en bruto se purificó con cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y se secaron con congelamiento para producir el compuesto del título (5 mg, 6% de rendimiento): ¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 1.07 - 1.19 (m, 1 H), 1.29 - 1.44 (m, 2 H), 1.49 (td, 1 H), 1.57 - 1.72 (m, 2 H), 1.92 - 2.00 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.04 - 3.13 (m, 1 H), 3.17 (d, 1 H), 3.26 (d, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 6.66 - 6.72 (m, 1 H), 7.26 (dd, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 8.38 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 423 [M+H]⁺.

Ejemplo 63

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

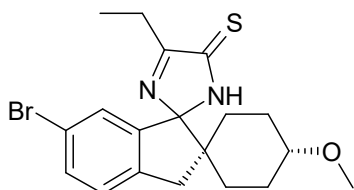


Una suspensión de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (160 mg, 0.63 mmol), 3-bromo-4-metil-5-(prop-1-inil)piridina (Intermediario 45, 66 mg, 0.31 mmol) y acetato de potasio (93 mg, 0.94 mmol) en dioxano (3 mL) se desgasificó con una corriente de argón durante un par de min. Se agregó PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (13 mg, 0.02 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo bajo N₂ durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar, se filtró y se concentró al vacío. El residuo que se obtuvo (80 mg, 4-metil-3-(prop-1-inil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina) se mezcló con tetracloropaladato de sodio(II) (4 mg, 0.01 mmol), sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (6 mg, 0.02 mmol) y (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19, 90 mg, 0.24 mmol) en dioxano (3 mL). La mezcla se desgasificó con una corriente de argón durante un par de min. y se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4 g SiO₂, gradiente de heptano-(EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1). El material que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa. Las fracciones que contenía el producto se reunieron y el disolvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre NaOH 1 M y EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar un residuo aceitoso que se solidificó mediante co-evaporación con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 15% de rendimiento) luego de secarse al vacío a 40 °C: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.98 (t, 1 H), 1.11 - 1.34 (m, 2 H), 1.34 - 1.57 (m, 3 H), 1.83 (d, 2 H), 2.13 (m, 9 H), 2.87 - 3.13 (m, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 6.50 (d, 3 H), 7.18 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 8.46 (br. s., 1 H); MS (APCI+) *m/z* 427 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

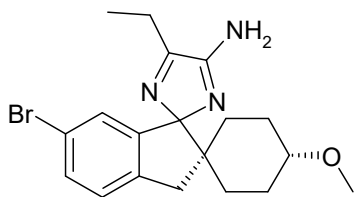
(1*r*,4*r*)-6'-Bromo-5''-etil-4-metoxi-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina

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



Se agregó HCl (4M en 1,4-dioxano, 1.807 mL, 7.23 mmol) a una solución de N-((1*r*,4*r*)-5'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1*H*)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 19 Método B Etapa 1, 0.60 g, 1.45 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (3 mL) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 90 min. Se había formado un precipitado. Se agregó Et₂O (15 mL) y el sólido se filtró y se lavó con Et₂O (10 mL). El sólido se repartió entre DCM (20 mL) y NaHCO₃ sat. ac. (20 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'*H*)-imina bruta (1.658 g) que se mezcló con 2-oxobutanetioamida (Intermediario 29, 1.891 g, 16.14 mmol) en MeOH (50 mL). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, (gradiente de elución 0 a 50% de EtOAc en n-heptano) para proporcionar el compuesto del título (1.8 g, 82% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (td, 1 H), 1.33 (m, 6 H), 1.63 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 2.02 (m, 2 H), 2.80 (m, 2 H), 3.09 (m, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 7.04 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 8.97 (br. s., 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 407 [M+H]⁺.

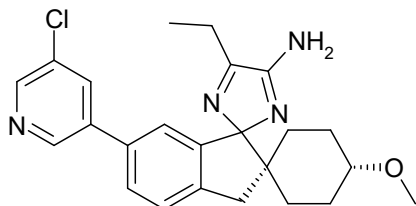
Etapa 2: (1*r*,4*r*)-6'-Bromo-5"-etil-4-metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina



Se disolvió (1*r*,4*r*)-6'-bromo-5"-etil-4-metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"(3'*H*)-tione (Ejemplo 64 etapa 1, 0.32 g, 0.80 mmol) en amoníaco (solución 7M en MeOH, 7.04 mL, 49.31 mmol) y la mezcla se calentó en un horno a microondas a 90 °C durante 2 h. La mezcla se concentró, se re-disolvió en amoníaco (solución 7M en MeOH, 7.04 mL, 49.31 mmol) y se calentó a 90 °C durante 30 min. Este procedimiento se repitió una vez más. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se repartió entre ácido cítrico (solución 2 M ac., 10 mL) y EtOAc (5 mL). La capa acuosa se neutralizó con NaHCO₃ sólido hasta que la evolución gaseosa había cesado y el producto se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0.168 g, 54% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.08 (td, 1 H), 1.38 (m, 6 H), 1.67 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 2.62 (m, 2 H), 3.06 (m, 1 H), 3.12 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 6.87 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.36 (dd, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 390 [M+H]⁺.

Ejemplo 65

(1*r*,4*r*)-6'-(5-Cloropiridin-3-il)-5"-etil-4-metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina



Una mezcla de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-5"-etil-4-metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 64, 0.084 g, 0.22 mmol), ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico (0.034 g, 0.22 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.016 g, 0.02 mmol), K₂CO₃ (solución 2 M ac., 0.215 mL, 0.43 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL) se mezclaron en un recipiente y calentaron en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 51% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.12 (td, 1 H), 1.38 (m, 6 H), 1.72 (m, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 2.74 (q, 2 H), 3.11 (m, 1 H), 3.23 (d, 1 H), 3.30 (d, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 6.99 (s, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.79 (t, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 8.63 (m, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 423 [M+H]⁺.

Ejemplo 66

Separación de los isómeros de (1*r*,4*r*)-6'-(5-cloropiridin-3-il)-5"-etil-4-metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina

Se sometió (1*r*,4*r*)-6'-(5-Cloropiridin-3-il)-5"-etil-4-metoxi-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 65, 39 mg, 0.09 mmol) a una separación HPLC quiral utilizando un sistema SFC Berger Multigram II con una columna Chiralcel OD-H (4.6*250 mm; 5μm) y una fase móvil que consiste en MeOH 25% (que contenía 0.1% de DEA) y 75% de CO₂ a una tasa de flujo de 50 mL/min para proporcionar:

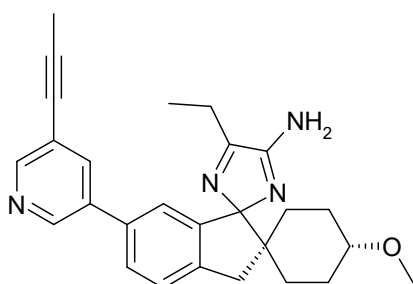
Isómero 1 con configuración absoluta indeterminada (15 mg, 39% de rendimiento) con tiempo de retención 3.2 min: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.12 (td, 1 H), 1.32 (t, 3 H), 1.42 (m, 3 H), 1.71 (t, 2 H), 1.97 (d, 2 H), 2.63 (m, 2 H), 3.08 (m, 1 H), 3.24 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 6.90 (s, 1 H), 7.44 (s, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 8.49 (m, 1 H), 8.62 (s, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 e

Isómero 2 con configuración absoluta indeterminada (11 mg, 29% de rendimiento) con tiempo de retención 8.9 min: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.11 (m, 1 H), 1.32 (t, 3 H), 1.39 (m, 2 H), 1.50 (m, 1 H), 1.72 (t, 2 H), 1.97 (d, 2 H), 2.61 (dq, 2 H), 3.08 (m, 1 H), 3.24 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 6.89 (s, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 8.49 (m, 1 H), 8.62 (s, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 67

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



15 El compuesto del título (40 mg, 43% de rendimiento) se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 65 a partir de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-5"-etil-4-metoxi-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 64, 84 mg, 0.22 mmol), y ácido 5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-ilborónico (Intermediario 15, 35 mg, 0.22 mmol): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.12 (td, 1 H), 1.34 (t, 3 H), 1.41 (m, 3 H), 1.70 (dd, 1 H), 1.77 (d, 1 H), 2.05 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.80 (q, 2 H), 3.11 (m, 1 H), 3.22 (d, 1 H), 3.30 (d, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 7.03 (s, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.54 (m, 1 H), 8.64 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 68

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

25 Se sometió (1*r*,4*r*)-5"-etil-4-metoxi-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 67, 29 mg, 0.07 mmol) a separación HPLC quiral utilizando un sistema SFC Berger Multigram II con una columna Chiralcel OD-H (4.6*250 mm; 5 μm) y una fase móvil que consiste en MeOH 25% (que contenía 0.1% de DEA) y 75% de CO_2 a una tasa de flujo de 50 mL/min para proporcionar:

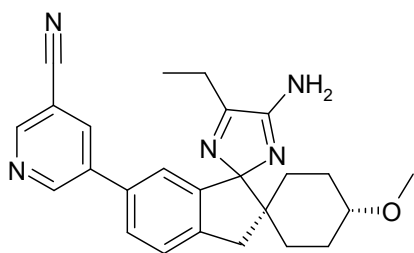
30 **Isómero 1** con configuración absoluta indeterminada (11 mg, 39% de rendimiento) con tiempo de retención 3.4 min: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.12 (m, 1 H), 1.32 (t, 3 H), 1.41 (m, 3 H), 1.72 (m, 2 H), 1.99 (br. s., 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.66 (m, 2 H), 3.09 (m, 1 H), 3.24 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 6.93 (s, 1 H), 7.44 (q, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 8.53 (br. s., 1 H), 8.62 (br. s., 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

e

35 **Isómero 2** con configuración absoluta indeterminada (11 mg, 39% de rendimiento) con tiempo de retención 8.7 min: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.11 (m, 1 H), 1.32 (t, 3 H), 1.39 (m, 2 H), 1.49 (m, 1 H), 1.72 (m, 2 H), 1.97 (d, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.61 (m, 2 H), 3.08 (m, 1 H), 3.23 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 6.89 (s, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 69

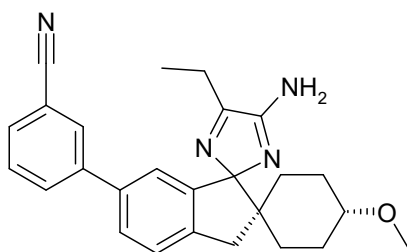
5-[(1*r*,4*r*)-4"-Amino-5"-etil-4-metoxi-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]piridina-3-carbonitrilo



El compuesto del título (44 mg, 52% de rendimiento) se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 65 a partir de (1r,4r)-6'-bromo-5''-etil-4-metoxi-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 64, 80 mg, 0.20 mmol) y ácido 5-cianopiridin-3-ilborónico (0.030 g, 0.20 mmol): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.14 (td, 1 H), 1.37 (m, 6 H), 1.72 (m, 2 H), 2.04 (m, 2 H), 2.73 (q, 2 H), 3.10 (m, 1 H), 3.24 (d, 1 H), 3.31 (d, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 7.00 (s, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 8.06 (t, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.95 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 414 [M+H]⁺.

Ejemplo 70

3-[(1r,4r)-4''-amino-5''-etil-4-metoxi-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il]benzonitrilo



El compuesto del título (73 mg, 85% de rendimiento) se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo 65 a partir de (1r,4r)-6'-bromo-5''-etil-4-metoxi-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 64, 81 mg, 0.21 mmol) y ácido 3-cianofenilborónico (30 mg, 0.21 mmol): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.13 (td, 1 H), 1.38 (m, 6 H), 1.72 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 2.76 (q, 2 H), 3.11 (m, 1 H), 3.22 (d, 1 H), 3.30 (d, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 7.00 (s, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 7.61 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 8.32 (br. s., 1 H); MS (ES+) *m/z* 413 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

Separación de los isómeros de 3-[(1r,4r)-4''-amino-5''-etil-4-metoxi-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il]benzonitrilo

3-[(1r,4r)-4''-amino-5''-etil-4-metoxi-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il]benzonitrilo (Ejemplo 70, 34 mg, 0.08 mmol) se sometió a separación HPLC quiral utilizando un sistema SFC Berger Multigram II con una columna Chiralcel OD-H (4.6*250 mm; 5μm) y una fase móvil que consiste en MeOH 25% (que contenía 0.1% de DEA) y 75% de CO₂ a una tasa de flujo de 50 mL/min para proporcionar:

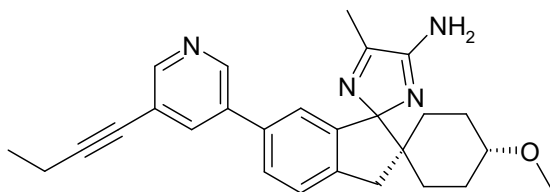
Isómero 1 con configuración absoluta indeterminada (22 mg, 65% de rendimiento) con tiempo de retención 3.4 min: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.12 (td, 1 H), 1.33 (t, 3 H), 1.42 (m, 3 H), 1.72 (m, 2 H), 1.98 (d, 2 H), 2.63 (m, 2 H), 3.08 (m, 1 H), 3.24 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 6.90 (s, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 7.48 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.78 (s, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 413 [M+H]⁺.

e

Isómero 2 con configuración absoluta indeterminada (19 mg, 56% de rendimiento) con tiempo de retención 11.6 min: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.11 (m, 1 H), 1.32 (t, 3 H), 1.39 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 1.72 (t, 2 H), 1.97 (d, 2 H), 2.62 (dquin, 2 H), 3.08 (m, 1 H), 3.23 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 6.89 (s, 1 H), 7.42 (s, 2 H), 7.47 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.78 (s, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 413 [M+H]⁺.

Ejemplo 72

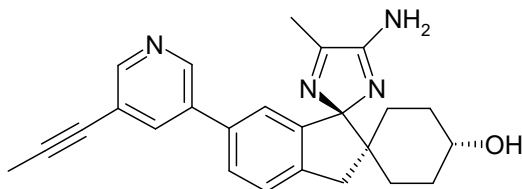
(1r,4r)-6'-[5-(But-1-in-1-il)piridin-3-il]-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina



Se colocaron (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 83 mg, 0.22 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ aducto (9.0 mg, 0.01 mmol), ácido 5-(but-1-inil)piridin-3-ilborónico (60 mg, 0.34 mmol) y Cs₂CO₃ (144 mg, 0.44 mmol) en un recipiente para microondas. Una mezcla de DME, agua y EtOH (6:3:1) (5 mL) se agregó y el recipiente se insufló con argón. La mezcla resultante se calentó hasta 120 °C en un reactor de microondas durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar 37 mg (39% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.12 (td, 1 H), 1.27 (t, 2 H), 1.29 - 1.44 (m, 2 H), 1.50 (td, 1 H), 1.65 - 1.77 (m, 2 H), 1.92 - 2.01 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.45 (q, 2 H), 3.02 - 3.15 (m, 1 H), 3.17 - 3.28 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 6.90 (s, 1 H), 7.41 (s, 2 H), 7.78 (t, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 8.61 (d, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 427 [M+H]⁺.

Ejemplo 73

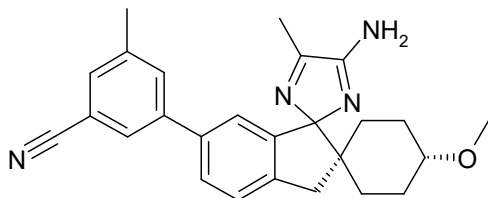
(1r,1'R,4R)-4''-Amino-5''-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4-ol



Se agregó (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5''-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 20a isómero 1, 519 mg, 1.26 mmol) a (metiltio)trimetilsilano (1.249 mL, 8.81 mmol) en 1,2-dicloroetano (8mL), seguido de yoduro de zinc (2.0 g, 6.29 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (697 mg, 1.89 mmol). La suspensión se agitó a 60 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con una solución 5% ac de hidróxido de bario y con agua. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (0 - 7% de MeOH (que contenía NH₃) en DCM) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 20% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.89 - 1.02 (m, 1 H) 1.13 - 1.35 (m, 2 H) 1.41 (br. s., 3 H) 1.66 (br. s., 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 3.04 (dd, 2 H) 3.18 - 3.27 (m, 1 H) 4.55 (br. s., 1 H) 6.53 (br. s., 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.53 (dd, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.51 (d, 1 H) 8.66 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 399 [M+H]⁺.

Ejemplo 74

3-[(1r,4r)-4''-Amino-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il]-5-metilbenzonitrilo

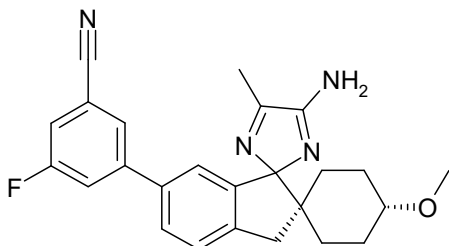


Se recogieron (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 414 mg, 1.10 mmol), acetato de potasio (216 mg, 2.20 mmol), bis(pinacolato)diboro (307 mg, 1.21 mmol) y PdCl₂(dppf)-diclorometano aducto (44.9 mg, 0.06 mmol) en dioxano (8 mL) en un recipiente de microondas Biotage de 10-20 mL. Se tapó el recipiente de reacción y se calentó a 130 °C durante 35+20 min en un iniciador Biotage. La mezcla que se obtuvo que contenía mezcla de (1r,4r)-4-metoxi-5''-metil-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina se utilizó directamente. K₂CO₃ (2 M ac., 2.20 mL, 4.41 mmol), Pd(PPh₃)₄ (63.7 mg, 0.06 mmol) y se agregaron 3-bromo-5-metilbenzonitrilo (Intermediario 50, 216 mg, 1.10 mmol) en dioxano (2 mL). Se tapó el recipiente de reacción y se calentó a 130 °C durante 20 min en un iniciador Biotage. Después de enfriar, se destapó el recipiente, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (62 mg, 16% de rendimiento): ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.97 (td, 1 H) 1.11 - 1.30 (m, 2

H) 1.35 - 1.52 (m, 3 H) 1.83 (d, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 2.90 - 2.97 (m, 1 H) 2.97 - 3.11 (m, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 6.53 (br. s, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.39 (d, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 413 [M+H]⁺.

Ejemplo 75

3-[(1*r*,4*r*)-4"-Amino-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-fluorobenzonitrilo



Una mezcla de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 300 mg, 0.80 mmol), ácido 3-ciano-5-fluorofenilborónico (145 mg, 0.88 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (59.0 mg, 0.07 mmol), K₂CO₃, solución 2 M ac. (0.797 mL, 1.59 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL) se mezclaron en un recipiente y calentaron en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua y se secó durante Na₂SO₄. El filtrado se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 57% de rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.90 - 1.03 (m, 1 H) 1.11 - 1.31 (m, 2 H) 1.36 - 1.53 (m, 3 H) 1.82 (d, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.88 - 2.98 (m, 1 H) 2.96 - 3.12 (m, 2 H) 3.19 (s, 3 H) 6.56 (br. s, 2 H) 6.90 (d, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 7.58 (dd, 1 H) 7.73 - 7.84 (m, 2 H) 7.90 (t, 1 H); MS (ES+) m/z 417 [M+H]⁺.

Ejemplo 76

Separación de los isómeros de 3-[(1*r*,4*r*)-4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-fluorobenzonitrilo

3-[(1*r*,4*r*)-4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-fluorobenzonitrilo (Ejemplo 75, 157 mg, 0.378 mmol) se disolvió en MeOH/DEA y la solución resultante se inyectó (2 inyecciones por separado) en un sistema SFC Berger Multigram II equipado con una columna LuxC4 (4.6*250 mm; 5μm) utilizando una fase móvil que consiste en 30% de MeOH (que contenía 0.1% de DEA) y 70% de CO₂ a una tasa de flujo 50 mL/min para proporcionar:

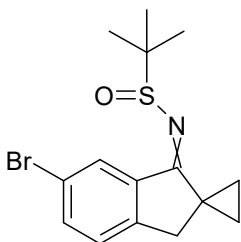
Isómero 1 con configuración absoluta indeterminada (56 mg, 36% de rendimiento) con tiempo de retención 4.8 min: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 - 1.05 (m, 1 H) 1.09 - 1.30 (m, 2 H) 1.35 - 1.52 (m, 3 H) 1.83 (d, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.88 - 2.98 (m, 1 H) 3.04 (q, 2 H) 3.19 (s, 3 H) 6.53 (br. s, 2 H) 6.90 (s, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.59 (d, 1 H) 7.74 - 7.84 (m, 2 H) 7.90 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 417 [M+H]⁺; e

Isómero 2 con configuración absoluta indeterminada (56 mg, 36% de rendimiento) con tiempo de retención 13 min: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.92 - 1.06 (m, 1 H) 1.11 - 1.30 (m, 2 H) 1.36 - 1.56 (m, 3 H) 1.83 (d, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.89 - 2.97 (m, 1 H) 3.04 (q, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 6.53 (br. s., 2 H) 6.90 (s, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.59 (d, 1 H) 7.73 - 7.83 (m, 2 H) 7.91 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 417 [M+H]⁺.

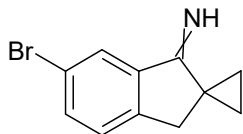
Ejemplo 77

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

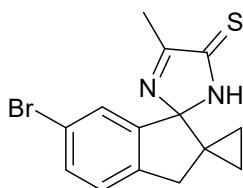
Etapa 1: N-(5'-Bromospiro[ciclopropano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida



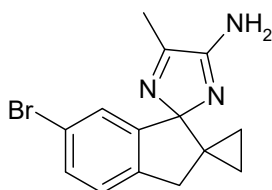
El compuesto del título se preparó con un rendimiento cuantitativo como se describe en el Ejemplo 19 Método A Etapa 1 a partir de 6'-bromospiro[ciclopropano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-ona (Intermediario 52, 1.41 g, 5.96 mmol): MS (ES+) m/z 342 [M+H]⁺.

Etapla 2: 6'-Bromospiro[ciclopropano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina

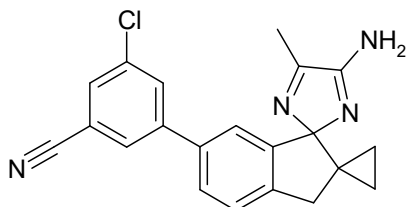
El compuesto del título (0.61 g, 44% de rendimiento) se preparó como se describe en el Ejemplo 19 Método A Etapa 2 a partir de N-(5'-bromospiro[ciclopropano-1,2'-inden]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 77 Etapa 1, 2.0 g, 5.88 mmol): MS (ES+) m/z 236 $[M+H]^+$.

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

El compuesto del título (0.51 g, 63% de rendimiento) se preparó como se describe en el Ejemplo 19 Método A Etapa 3 a partir de 6'-bromospiro[ciclopropano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina (Ejemplo 77 Etapa 2, 0.61 g, 2.54 mmol). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.55 - 0.62 (m, 1 H), 0.64 - 0.73 (m, 2 H), 0.79 - 0.87 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.91 (d, 1 H), 3.36 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), MS (ES+) m/z 321 $[M+H]^+$.

Etapla 4**6'-Bromo-5"-metil-3'H-diespiro[ciclopropano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina**

El compuesto del título (0.33 g, 68% de rendimiento) se preparó como se describe en el Ejemplo 19 Método A Etapa 4 a partir de 6'-bromo-5"-metil-3'H-diespiro[ciclopropano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-tiona (Ejemplo 77 etapa 3, 0.51 g, 1.59 mmol): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.23 (ddd, 1 H), 0.42 - 0.57 (m, 1 H), 0.65 (dt, 1 H), 0.79 (ddd, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.87 (d, 1 H), 3.42 (d, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), MS (ES+) m/z 304 $[M+H]^+$.

Ejemplo 78**3-(4"-Amino-5"-metil-3'H-diespiro[ciclopropano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-clorobenzonitrilo**

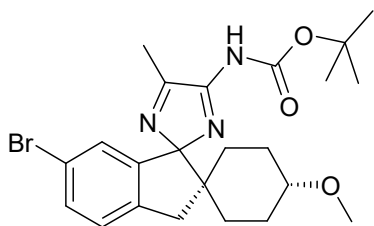
Se agregaron 6'-bromo-5"-metil-3'H-diespiro[ciclopropano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 77, 0.10 g, 0.33 mmol), 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 35, 0.121 g, 0.46 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.048 g, 0.07 mmol) y la mezcla se desgasificó mediante insuflación N_2 (g) a través de esta. Se tapó el recipiente y calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. Se agregó cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0.048 g, 0.07 mmol) y la mezcla se desgasificó mediante insuflación N_2 (g) a través de esta. Se tapó el recipiente y calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. El residuo se disolvió en EtOAc y la mezcla se extrajo con HCl 1.0 M (2x10 mL). La capa orgánica se eliminó mientras la fase acuosa se basificó hasta un pH de 12 mediante la adición de NaOH 1 M (ac.). La fase acuosa básica se extrajo con DCM (2x20 mL). La fase orgánica se secó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El producto en bruto se

purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-10% de NH_3 0.1 M en MeOH, en DCM, columna de 25 g de SiO_2). El producto se purificó mediante una segunda cromatografía ultrarrápida (0-100% de EtOAc en heptano, columna de 25 g de SiO_2) seguido de cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían producto puro se combinaron y se concentraron. Se agregó DCM y la fase orgánica se recogió y se secó a través de un separador de fases y se concentró al vacío, para producir el compuesto del título (10 mg, 0.028 mmol, 8% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.14 - 0.23 (m, 1 H), 0.50 - 0.58 (m, 1 H), 0.62 - 0.70 (m, 1 H), 0.80 (ddd, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.96 (d, 1 H), 3.49 (d, 1 H), 7.02 - 7.08 (m, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.88 (s, 2 H); MS (MM-ES+ APCI)+ m/z 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 79

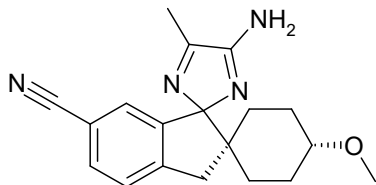
(1r,4r)-4''-Amino-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-carbonitrilo

Etapas 1: [(1r,4r)-6'-Bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-il]carbamato de terc-butilo



Se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (87 mg, 0.40 mmol) a una solución agitada de (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 100 mg, 0.27 mmol) en DMF (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre agua (10 mL) y EtOAc (10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (112 mg, 88% de rendimiento): MS (ES-) m/z 474 $[\text{M}-\text{H}]^-$. La posición del grupo $t\text{BuOC(O)}$ no se estableció con certeza.

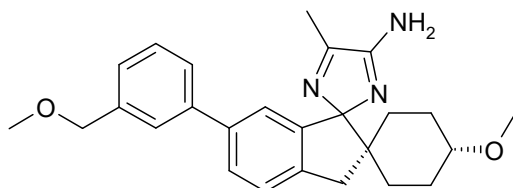
Etapas 2: (1r,4r)-4''-Amino-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-carbonitrilo



Una mezcla de terc-butyl [(1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-il]carbamato (Ejemplo 79 etapa 1, 112 mg, 0.24 mmol), cianuro de zinc (33 mg, 0.28 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (14 mg, 0.01 mmol) en DMF anhidro (2.1 mL) se irradió a 170 °C en un horno a microondas durante 60 min y se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con conc NH_3 (10 mL) y se extrajo con DCM (2x10 mL), se secó en una columna separadora de fases y se concentró al vacío. El producto se purificó utilizando cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 6% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.16 (m, 1 H) 1.34 (m, 3 H) 1.66 (m, 2 H) 2.04 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.66 (s, 2 H) 3.04 - 3.15 (m, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 7.17 (s, 1 H) 7.48 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.63 (d, $J=7.57$ Hz, 1 H) 8.23 (br. s., 1 H) MS (ES+) m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 80

(1r,4r)-4-Metoxi-6'-[3-(metoximetil)fenil]-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina

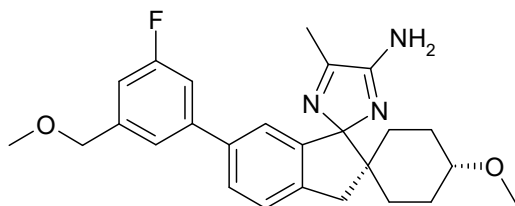


Se colocaron (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Etapa 4 Método B, 183 mg, 0.49 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ aducto (20 mg, 0.02 mmol) y Cs_2CO_3 (317 mg, 0.97 mmol) en un recipiente para microondas. Se agregó una solución de ácido 3-(metoximetil)fenilborónico (105 mg, 0.63

mmol) en una mezcla 6:3:1 de DME, agua y EtOH (5 mL), y el tubo se tapó y se lavó con argón. La mezcla se calentó hasta 120 °C en un reactor de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas y MgSO₄. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar 54 mg (26% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.94 (td, 1 H), 1.12 - 1.31 (m, 2 H), 1.43 - 1.52 (m, 3 H), 1.83 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.91 - 3.01 (m, 2 H), 3.05 - 3.11 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 6.56 (s, 2 H), 6.75 (d, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 2 H), 7.40 - 7.44 (m, 2 H), 7.44 - 7.47 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 418 [M+H]⁺.

Ejemplo 81

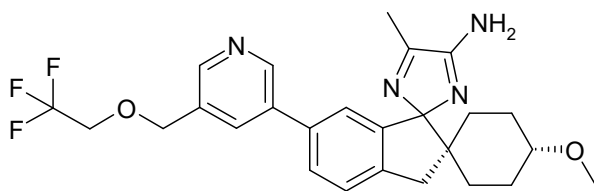
(1*r*,4*r*)-6'-[3-Fluoro-5-(metoximetil)fenil]-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina



Se colocaron 1-bromo-3-fluoro-5-(metoximetil)benceno (Intermediario 53, 139 mg, 0.63 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (177 mg, 0.70 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ aducto (26 mg, 0.03 mmol) y acetato de potasio (187 mg, 1.90 mmol) en un recipiente para microondas. Se agregó 2-Me THF (2 mL) y el recipiente se insufló con argón. La mezcla se calentó hasta 100 °C en un reactor de microondas durante 30 min. De esta mezcla de reacción, que se asumió como solución 0.3 M en dioxano, se recogió el 2-(3-fluoro-5-(metoximetil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano que se había formado (0.945 mL, 0.28 mmol). La solución se agregó a una mezcla de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 82 mg, 0.22 mmol), tetracloropaladato de sodio(II) (7 mg, 0.02 mmol), ácido 3-(di-*tert*-butilfosfino)propano-1-sulfónico (13 mg, 0.05 mmol), K₂CO₃ (0.33 mL, 0.65 mmol) y dioxano (2 mL) en un tubo de microondas. El tubo se insufló con argón y la mezcla se calentó hasta 120 °C en un reactor de microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre MgSO₄. Posteriormente se trató con carbón activado durante 5 min, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 19 mg (20% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.94 (m, 1 H), 1.12 - 1.30 (m, 2 H), 1.40 - 1.51 (m, 3 H), 1.83 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.91 - 3.02 (m, 2 H), 3.05 - 3.11 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 4.46 (s, 2 H), 6.56 (br. s., 2 H), 6.79 (s, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 2 H), 7.38 (d, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 436 [M+H]⁺.

Ejemplo 82

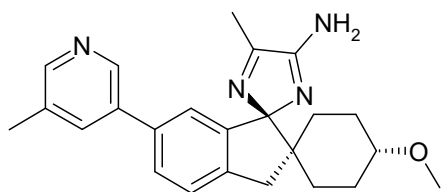
(1*r*,4*r*)-4-Metoxi-5''-metil-6'-{5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-3-il}-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina



El compuesto del título (37 mg, 19% de rendimiento) se preparó como se describe en el Ejemplo 81 a partir de 3-bromo-5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridina (Intermediario 54, 222 mg, 0.82 mmol) y (1*r*,4*r*)-6'-Bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 149 mg, 0.40 mmol): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.91 - 1.01 (m, 1 H), 1.13 - 1.31 (m, 2 H), 1.44 - 1.52 (m, 3 H), 1.83 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.90 - 3.04 (m, 2 H), 3.05 - 3.14 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 4.16 (q, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 6.56 (s, 2 H), 6.80 - 6.85 (m, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 1 H), 7.83 - 7.90 (m, 1 H), 8.48 - 8.52 (m, 1 H), 8.70 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 487 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

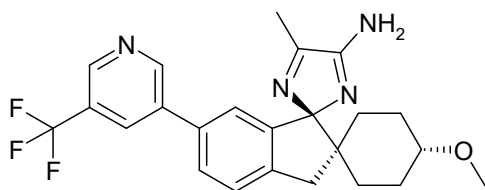
(1*r*,1'*R*,4*R*)-4-Metoxi-5''-metil-6'-(5-metilpiridin-3-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina



Se trató (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina como la sal del ácido D(+)-10-canforsulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 130 mg, 0.21 mmol) con 2-metil-tetrahidrofurano (3 mL). Se agregó solución ac. de KOH (1 M, 3 mL), y la mezcla se agitó durante 1 h. La fase acuosa se eliminó y la suspensión se lavó con solución ac. de K₂CO₃ (2 M, 3 mL). Las fases se separaron y a la capa orgánica se agregó a una mezcla de ácido (5-metil-3-piridinil)-borónico (40.5 mg, 0.30 mmol), tetracloropaladato de sodio(II) (8.80 mg, 0.03 mmol) y sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (16.05 mg, 0.06 mmol) en un recipiente para microondas. Se agregó K₂CO₃ (2.0 M, 0.320 mL, 0.64 mmol), el recipiente se cerró y la atmósfera se reemplazó por argón. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 30 min mediante irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 19% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.96 (td, 1 H) 1.12 - 1.29 (m, 2 H) 1.41 - 1.52 (m, 3 H) 1.83 (d, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.89 - 2.98 (m, 1 H) 3.04 (q, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 6.55 (br. s., 2 H) 6.80 (s, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 7.50 (dd, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.52 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 389 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 84

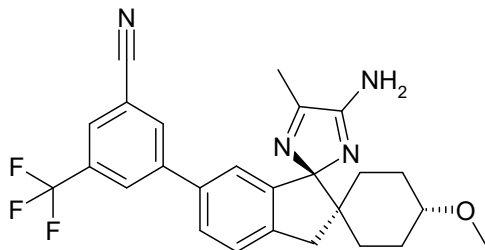
(1r,1'R,4R)-4-Metoxi-5''-metil-6'-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina



El compuesto del título (35 mg 32% de rendimiento) se preparó como se describe en el Ejemplo 83 a partir de (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina como la sal del ácido D(+)-10-canfor sulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 130 mg, 0.21 mmol), y ácido 5-trifluorometil-piridina-3-borónico (56.5 mg, 0.30 mmol): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.87 - 1.06 (m, 1 H) 1.11 - 1.31 (m, 2 H) 1.38 - 1.54 (m, 3 H) 1.83 (d, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.96 (m, 1 H) 3.06 (q, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 6.55 (br. s., 2 H) 6.93 (d, 1 H) 7.45 (d, 1 H) 7.63 (dd, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.91 (d, 1 H) 9.05 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 443 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 85

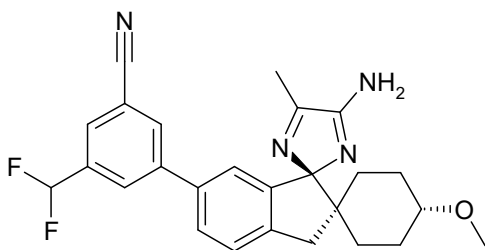
3-[(1r,1'R,4R)-4''-Amino-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il]-5-(trifluorometil)benzonitrilo



El compuesto del título (34 mg, 34% de rendimiento) se preparó como se describe en Ejemplo 83 a partir de (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina como la sal del ácido D(+)-10-canfor sulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 130 mg, 0.21 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo (Intermediario 55, 70 mg, 0.23 mmol): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.97 (br. s., 1 H) 1.12 - 1.29 (m, 2 H) 1.40 - 1.50 (m, 3 H) 1.83 (d, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.91 - 3.13 (m, 3 H) 3.20 (s, 3 H) 6.55 (br. s., 2 H) 6.94 (s, 1 H) 7.44 (m, 1 H) 7.64 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 467 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 86

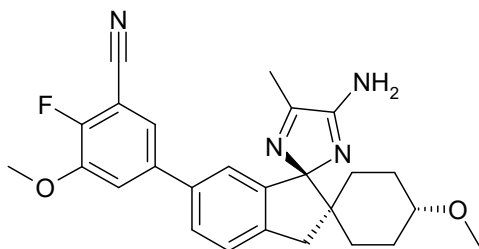
3-[(1*r*,1'*R*,4*R*)-4''-Amino-4-metoxi-5''-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il]-5-(difluorometil)benzonitrilo



5 El compuesto del título (50 mg, 49% de rendimiento) se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 a partir de (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina como la sal del ácido D(+)-10-canfor sulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 130 mg, 0.21 mmol) y 3-(difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 56, 71.5 mg, 0.26 mmol): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.96 (d, 1 H) 1.19 - 1.30 (m, 2 H) 1.38 - 1.50 (m, 3 H) 1.83 (d, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.91 - 3.12 (m, 3 H) 3.20 (s, 3 H) 6.55 (br. s., 2 H) 6.89 (d, 1 H) 7.01 - 7.26 (m, 1 H) 7.43 (d, 1 H) 7.60 (dd, 1 H) 8.01 (d, 2 H) 8.22 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 449 [M+H]⁺ y (ES-) *m/z* 447 [M-H]⁻.

Ejemplo 87

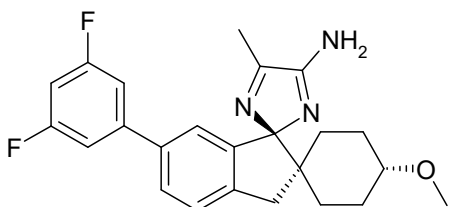
5-[(1*r*,1'*R*,4*R*)-4''-Amino-4-metoxi-5''-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il]-2-fluoro-3-metoxibenzonitrilo



15 El compuesto del título (13 mg, 12% de rendimiento) se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 a partir de (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina como la sal del ácido D(+)-10-canfor sulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 0.150 g, 0.25 mmol) y 2-fluoro-3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 79, 0.082 g, 0.30 mmol) salvo que el tiempo de reacción fue 1 h: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.97 (td, 1 H), 1.22 (m, 2 H), 1.43 (m, 3 H), 1.83 (d, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.95 (m, 2 H), 3.08 (d, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 6.53 (s, 2 H), 6.84 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.58 (dd, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 447.2 [M+H]⁺.

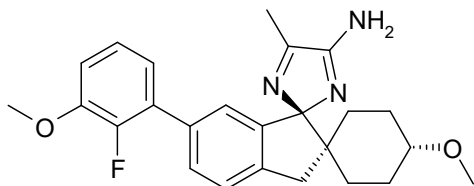
Ejemplo 88

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

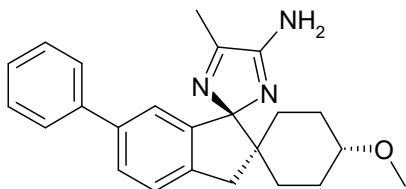


25 El compuesto del título (49 mg, 48% de rendimiento) se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 a partir de (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina como la sal del ácido D(+)-10-canfor sulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 153 mg, 0.25 mmol) y ácido 3,5-difluorofenilborónico (48 mg, 0.30 mmol) salvo que la temperatura de la reacción fue 120 °C: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.0 (td, 1 H), 1.1 - 1.3 (m, 2 H), 1.4 - 1.5 (m, 3 H), 1.8 (m, 2 H), 2.2 (s, 3 H), 2.9 - 3.0 (m, 2 H), 3.0 - 3.1 (m, 1 H), 3.2 (s, 3 H), 6.5 (s, 2 H), 6.8 (s, 1 H), 7.1 - 7.2 (m, 1 H), 7.2 - 7.3 (m, 2 H), 7.4 (d, 1 H), 7.5 - 7.6 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 410 [M+H]⁺.

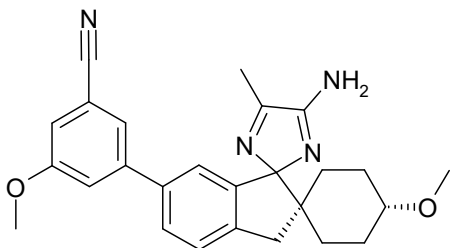
Ejemplo 89

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

El compuesto del título (49 mg, 47% de rendimiento) se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 a partir de (1*r*,1'*r*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina como la sal del ácido D(+)-10-canfor sulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 153 mg, 0.25 mmol) y 2-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (76 mg, 0.30 mmol): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.94 (td, 1 H), 1.10 - 1.33 (m, 2 H), 1.39 - 1.54 (m, 3 H), 1.83 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.90 - 3.03 (m, 2 H), 3.04 - 3.13 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 6.55 (s, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 6.89 (td, 1 H), 7.08 - 7.19 (m, 2 H), 7.31 (m, 1 H), 7.38 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 422 [M+H]⁺.

Ejemplo 90**(1*r*,1'*r*,4*R*)-4-Metoxi-5"-metil-6'-fenil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina**

El compuesto del título (41 mg, 44% de rendimiento) se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 a partir de (1*r*,1'*r*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina como la sal del ácido D(+)-10-canfor sulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 149 mg, 0.24 mmol) y ácido fenilborónico (30+6 mg, 0.24+0.05 mmol), salvo que el tiempo de reacción fue 30+15 min: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.95 (td, 1 H) 1.12 - 1.30 (m, 2 H) 1.43 - 1.51 (m, 3 H) 1.83 (d, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.91 - 2.96 (m, 1 H) 2.96 - 3.00 (m, 1 H) 3.06 - 3.10 (m, 1 H) 3.20 (s, 3 H) 6.54 (br. s., 2 H) 6.75 (d, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.35 - 7.47 (m, 4 H) 7.47 - 7.52 (m, 2 H); MS (ES+) *m/z* 374 [M+H]⁺.

Ejemplo 91**3-[(1*r*,4*r*)-4"-Amino-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-metoxibenzonitrilo**

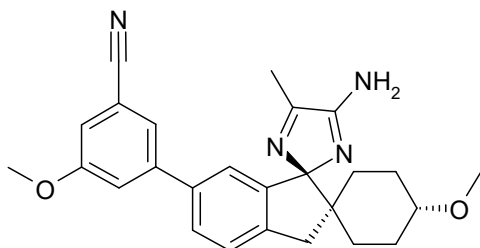
Una mezcla de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 87 mg, 0.23 mmol), ácido 3-ciano-5-metoxifenilborónico (45 mg, 0.25 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (17 mg, 0.02 mmol), K₂CO₃ (solución 2 M ac., 0.231 mL, 0.46 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL) se mezclaron en un recipiente y calentaron en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 37% de rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.97 (m, 1 H), 1.22 (m, 2 H), 1.44 (m, 3 H), 1.83 (d, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.99 (m, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 6.83 (d, 1 H), 7.37 (m, 3 H), 7.54 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 430 [M+H]⁺.

Ejemplo 92

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

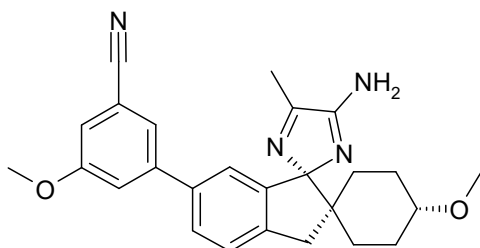
5 Las mezclas racémicas de 3-[(1r,4r)-4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-metoxibenzonitrilo del Ejemplo 91 (19 mg, 0.04 mmol) se separaron utilizando un sistema SFC Berger Multigram II con una columna Chiralcel OD-H (4.6*250 mm; 5µm) y una fase móvil que consiste en MeOH 25% (que contenía 0.1% DEA) y 75% CO₂ a una tasa de flujo 50 mL/min para proporcionar:

Isómero 1: 3-[(1r,1'R,4R)-4"-Amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-metoxibenzonitrilo (2 mg 10% de rendimiento) con tiempo de retención 3.5 min:



10 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.04 (td, 1 H), 1.29 (m, 2 H), 1.42 (td, 1 H), 1.63 (m, 2 H), 1.89 (d, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 3.01 (m, 1 H), 3.14 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 6.80 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.33 (s, 2 H); MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 429 [M+H]⁺; e

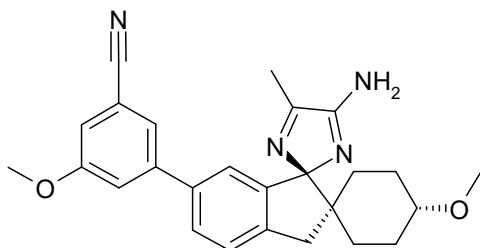
Isómero 2: 3-[(1r,1'S,4S)-4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-metoxibenzonitrilo (1 mg, 5% de rendimiento) con tiempo de retención 9.5 min:



15 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.05 (m, 1 H), 1.29 (m, 3 H), 1.43 (m, 1 H), 1.63 (m, 2 H), 1.89 (d, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 3.00 (m, 1 H), 3.14 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 6.80 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.33 (s, 2 H); MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 429 [M+H]⁺.

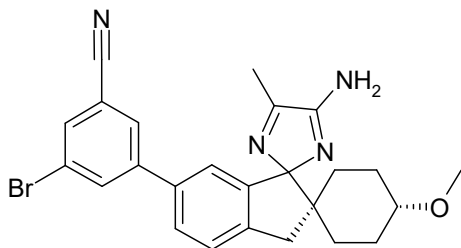
Ejemplo 92 Isómero 1 (Método alternativo)

20 **3-[(1r,1'R,4R)-4"-Amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-metoxibenzonitrilo**



25 El compuesto del título (26 mg, 24% de rendimiento) se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 a partir de (1r,1'R,4R)-6-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina como la sal del ácido D(+)-10-canfor sulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 151 mg, 0.25 mmol) y ácido 3-ciano-5-metoxifenilborónico (44 mg, 0.25 mmol), salvo que el tiempo de reacción fue 30+30 min: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (td, 1 H), 1.42 (m, 3 H), 1.74 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 3.11 (m, 1 H), 3.25 (q, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.93 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.46 (m, 2 H); MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 429 [M+H]⁺.

Ejemplo 93

3-[(1*r*,4*r*)-4"-Amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-bromobenzonitrilo

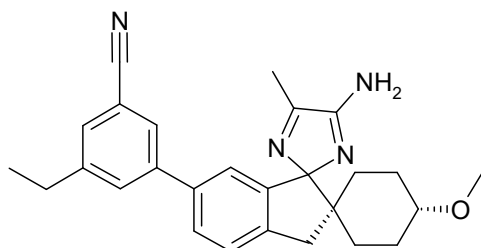
Una mezcla de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 120 mg, 0.32 mmol), acetato de potasio (63 mg, 0.64 mmol), bis(pinacolato)diboro (89 mg, 0.35 mmol) y PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ aducto (13 mg, 0.02 mmol) en dioxano (2 mL) se mezclaron en un recipiente y calentaron en un reactor de microondas a 130 °C durante 35 min. Se observó la formación (1*r*,4*r*)-4-metoxi-5"-metil-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina mediante LCMS (MS (ES⁺) *m/z* 342, 425 [M+H]⁺, se detectaron masas correspondientes al éster borónico y al ácido borónico hidrolizado). La mezcla que se obtuvo se utilizó como tal. Se agregaron K₂CO₃ (solución 2 M ac., 0.319 mL, 0.64 mmol), Pd(PPh₃)₄ (18 mg, 0.02 mmol) y 3,5-dibromobenzonitrilo (125 mg, 0.48 mmol) en dioxano (1 mL) a la mezcla anterior que contenía (1*r*,4*r*)-4-metoxi-5"-metil-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina. Se tapó el recipiente de reacción y se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 30% de rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.97 (m, 1 H), 1.21 (m, 2 H), 1.44 (m, 3 H), 1.83 (d, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.94 (m, 1 H), 3.00 (d, 1 H), 3.09 (d, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 6.56 (br. s., 1 H), 6.88 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 8.07 (m, 3 H); MS (ES⁺) *m/z* 477 [M+H]⁺.

Ejemplo 94**20 Separación de los isómeros de 3-[(1*r*,4*r*)-4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-bromobenzonitrilo**

Las mezclas racémicas de 3-[(1*r*,4*r*)-4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-bromobenzonitrilo del Ejemplo 93 (60 mg, 0.13 mmol) se separaron utilizando un sistema SFC Berger Multigram II con una columna Chiralcel OD-H (20*250 mm; 5μm) y una fase móvil que consiste en MeOH 35% (que contenía 0.1% DEA) y 65% CO₂ a una tasa de flujo 50 mL/min para proporcionar

Isómero 1 con configuración absoluta indeterminada (13 mg, 22% de rendimiento) con tiempo de retención 2.0 min: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.12 (td, 1 H), 1.37 (m, 2 H), 1.50 (m, 1 H), 1.70 (m, 2 H), 1.97 (d, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 3.08 (m, 1 H), 3.22 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 6.87 (m, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.70 (dt, 2 H), 7.87 (t, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 477 [M+H]⁺; e

Isómero 2 con configuración absoluta indeterminada (15 mg, 25% de rendimiento) con tiempo de retención 4.9 min: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.12 (td, 1 H), 1.38 (m, 2 H), 1.51 (td, 1 H), 1.70 (m, 2 H), 1.97 (d, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 3.09 (t, 1 H), 3.23 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 6.87 (s, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.70 (m, 2 H), 7.87 (t, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 477 [M+H]⁺.

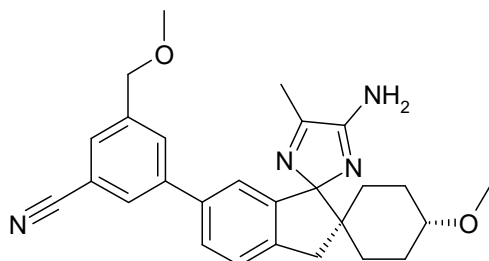
Ejemplo 95**35 3-[(1*r*,4*r*)-4"-Amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-etilbenzonitrilo**

El compuesto del título (38 mg, 17% de rendimiento) se preparó como se describe en el Ejemplo 93 a partir de 3-bromo-5-etilbenzonitrilo (Intermediario 58, 0.124 g, 0.59 mmol) y (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 200 mg, 0.53 mmol): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

ppm 1.14 (td, 1 H) 1.27 (t, 3 H) 1.36 (m, 3 H) 1.71 (m, 2 H) 2.00 (m, 2 H) 2.39 (s, 3 H) 2.72 (q, 2 H) 3.10 (m, 1 H) 3.23 (m, 2 H) 3.35 (s, 3 H) 6.95 (m, 1 H) 7.45 (m, 3 H) 7.54 (s, 1 H) 7.59 (m, 1 H) 8.49 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 427 [M+H]⁺.

Ejemplo 96

3-[(1*r*,4*r*)-4"-Amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-(metoximetil)benzonitrilo



El compuesto del título (52 mg, 40% de rendimiento) se preparó como se describe en el Ejemplo 93 a partir de 3-bromo-5-(metoximetil)benzonitrilo (Intermediario 59, 66 mg, 0.29 mmol) y (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 109 mg, 0.29 mmol): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 (td, 1 H), 1.39 (m, 3 H), 1.72 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.10 (m, 1 H), 3.20 (d, 1 H), 3.28 (d, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 4.52 (s, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.69 (d, 2 H), 8.41 (br. s., 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 443 [M+H]⁺.

Ejemplo 97

Separación de los isómeros de 3-[(1*r*,4*r*)-4"-Amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-(metoximetil)benzonitrilo

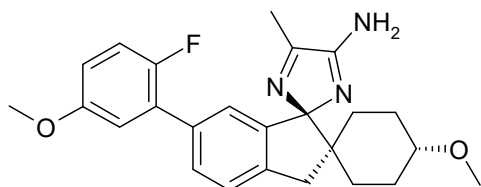
Las mezclas racémicas del Ejemplo 96 (40 mg, 0.09 mmol) se separaron utilizando un sistema SFC Berger Multigram II con una columna Chiralcel OD-H (20*250 mm; 5μm) y una fase móvil que consiste en 30% de MeOH (que contenía 0.1% DEA) y 70% CO₂ a una tasa de flujo de 50 mL/min para proporcionar:

Isómero 1 con configuración absoluta indeterminada (14 mg, 35% de rendimiento) con tiempo de retención 2.5 min: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.12 (td, 1 H), 1.37 (m, 2 H), 1.51 (td, 1 H), 1.72 (td, 2 H), 1.97 (d, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 3.09 (m, 1 H), 3.23 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 4.50 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.70 (s, 2 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 443 [M+H]⁺; e

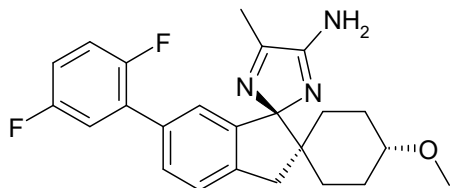
Isómero 2 con configuración absoluta indeterminada (13 mg, 33% de rendimiento) con tiempo de retención 7.5 min: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.12 (td, 1 H), 1.38 (m, 2 H), 1.51 (m, 1 H), 1.72 (m, 2 H), 1.97 (d, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 3.09 (m, 1 H), 3.23 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 4.50 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.70 (s, 2 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 443 [M+H]⁺.

Ejemplo 98

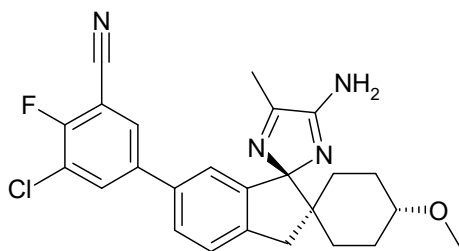
(1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina



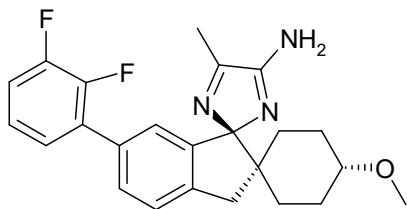
El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 a partir de (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina como la sal del ácido D(+)-10-canfor sulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 150 mg, 0.25 mmol) y ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (42+21 mg, 0.25 mmol), salvo que el tiempo de reacción fue 30+30 min. El material resultante se combinó con un producto de una reacción realizada en forma idéntica que se inició con 80 mg (0.13 mmol) de (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina como la sal del ácido D(+)-10-canfor sulfónico y se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar 38 mg (24% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.94 (m, 1 H) 1.21 (m, 2 H) 1.47 (m, 3 H) 1.83 (m, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 2.94 (m, 1 H) 3.04 (m, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 6.54 (s, 2 H) 6.67 (s, 1 H) 6.88 (m, 2 H) 7.17 (t, 1 H) 7.36 (m, 2 H); MS (ES+) m/z 422 [M+H]⁺.

Ejemplo 99**(1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-(2,5-Difluorofenil)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina**

5 El compuesto del título (24.4 mg, 16% de rendimiento) se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 a partir de (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina como la sal del ácido D(+)-10-canfor sulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 230 mg, 0.38 mmol) y ácido 2,5-difluorofenilborónico (87 mg, 0.56 mmol): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.94 (m, 1 H) 1.21 (m, 2 H) 1.46 (m, 3 H) 1.83 (m, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 2.94 (m, 1 H) 3.05 (dd, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 6.54 (s, 2 H) 6.70 (s, 1 H) 7.20 (m, 1 H) 7.29 (m, 2 H) 7.38 (d, 2 H); MS (ES+) *m/z* 410 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 100**5-[(1*r*,1'*R*,4*R*)-4"-amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-3-cloro-2-fluorobenzonitrilo**

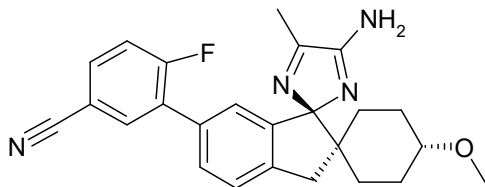
15 El compuesto del título (22 mg, 20% de rendimiento) se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 a partir de (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina como la sal del ácido D(+)-10-canfor sulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 150 mg, 0.25 mmol) y 3-cloro-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 57, 90 mg, 0.32 mmol): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.07 - 1.17 (m, 1 H), 1.29 - 1.44 (m, 3 H), 1.50 (br. s., 2 H), 1.65 - 1.75 (m, 4 H), 1.98 (d, , 2 H), 2.36 (s, 3 H), 3.04 - 3.13 (m, 1 H), 3.23 (d, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 6.85 (d, 1 H), 7.35 - 7.39 (m, 1 H), 7.41 - 7.45 (m, 1 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 2.36 Hz, 1 H); MS (ES+) *m/z* 451 [M+H]⁺.

Ejemplo 101**(1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-(2,3-Difluorofenil)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina**

25 Se trató (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina como la sal del ácido D(+)-10-canfor sulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 150 mg, 0.40 mmol) con 2-Me THF (2 mL) y solución ac. de KOH (0.4 g KOH en 3 mL de agua). La reacción se agitó durante 30 min antes de eliminar la fase acuosa y la suspensión restante se lavó con solución 2 M ac. de Na₂CO₃ (3 mL). El agua solución se eliminó, y la fase orgánica se transfirió a un recipiente para microondas. Se agregó ácido 2,3-difluorofenilborónico (126 mg, 0.80 mmol), seguido de Na₂CO₃ (598 μL, 1.20 mmol). La solución se desgasificó mediante el insuflado de argón a través de ella. Se agregó dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (16.4 mg, 0.02 mmol), y la reacción se irradió en el reactor de microondas durante 30 min a 120 °C. Se agregó agua/EtOAc, las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera y agua y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto se purificó utilizando cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (61 mg, 60% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.14 (d, 1 H) 1.42 (d, 3 H) 1.67 - 1.81 (m, 2 H) 1.94 - 2.12 (m, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 3.11 (m, 1 H) 3.16 20 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 6.97 (s, 1 H) 7.06 - 7.15 (m, 3 H) 7.44 (m, 1 H) 7.50 (m, 1 H) 8.35 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 410 [M+H]⁺.

Ejemplo 102

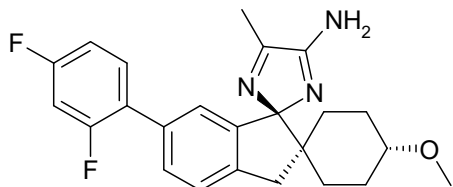
3-[(1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-Amino-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-4-fluorobenzonitrilo



- 5 El compuesto del título (20 mg, 19% de rendimiento) se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 101 a partir de (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina como la sal del ácido D(+)-10-canfor sulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 150 mg, 0.40 mmol) y ácido 5-ciano-2-fluorofenilborónico (131 mg, 0.80 mmol): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 (td, 1 H) 1.31 - 1.47 (m, 3 H) 1.67 - 1.79 (m, 2 H) 1.95 - 2.11 (m, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 3.12 (m, 1 H) 3.22 (m, 1 H) 3.30 (m, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 6.95 (s, 1 H) 7.23 (dd, 1 H) 7.41 - 7.52 (m, 2 H) 7.61 (ddd, 1 H) 7.70 (dd, 1 H) 8.38 (br. s., 1 H); MS (ES+) *m/z* 417 [M+H]⁺.

Ejemplo 103

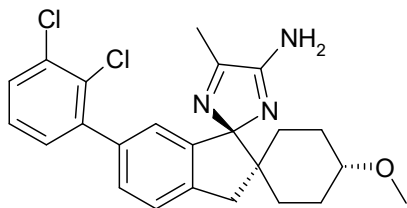
(1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-(2,4-Difluorofenil)-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina



- 15 El compuesto del título (56 mg, 53% de rendimiento) se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 a partir de (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina como la sal del ácido D(+)-10-canfor sulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 155 mg, 0.25 mmol) y ácido 2,4-difluorofenilborónico (48.3 mg, 0.31 mmol). El compuesto del título se recrystalizó a partir de CHCl₃/MeOH: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.95 (m, 1 H), 1.12 - 1.32 (m, 2 H), 1.39 - 1.55 (m, 3 H), 1.84 (d, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.91 - 3.01 (m, 2 H), 3.11 (d, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 6.55 (s, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 7.14 (td, 1 H), 7.26 - 7.35 (m, 2 H), 7.40 (d, 1 H), 7.45 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 410.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 104

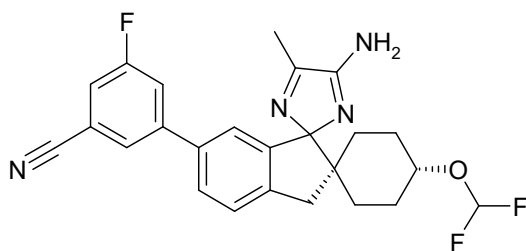
(1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-(2,3-diclorofenil)-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina



- 25 El compuesto del título (19 mg, 11% de rendimiento) se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 101 a partir de (1*r*,1'*R*,4*R*)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina como la sal del ácido D(+)-10-canfor sulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 150mg, 0.40 mmol) y ácido 2,3-diclorofenilborónico (114 mg, 0.60 mmol): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.01 (m, 1 H) 1.13 - 1.34 (m, 2 H) 1.41 (t, 1 H) 1.49 (d, 2 H) 1.84 (d, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.95 (m, 1 H) 3.03 (m, 1 H) 3.12 (m, 1 H) 3.20 (s, 3 H) 6.61 (s, 1 H) 7.25 (dd, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.61 (dd, 1 H); MS (ES+) *m/z* 442 [M+H]⁺.

Ejemplo 105

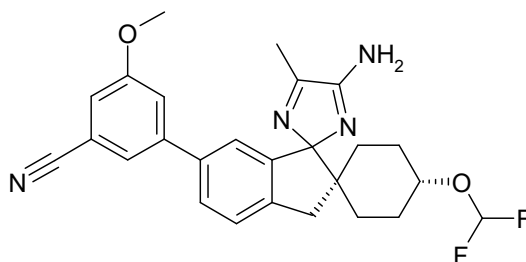
3-[(1*r*,4*r*)-4"-Amino-4-(difluorometoxi)-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-fluorobenzonitrilo



Se agregó ácido 3-ciano-5-fluorofenilborónico (54 mg, 0.33 mmol) a (1r,4r)-6'-bromo-4-(difluorometoxi)-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 15 Etapa 3, 90 mg, 0.22 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano seco (2 mL). Se agregó K₂CO₃ (2.0 M ac., 0.327 mL, 0.65 mmol). La mezcla se desgasificó mediante el insuflado de Ar (g) a través de ella (1 min). Se agregaron tetracloropaladato de sodio(II) (3.2 mg, 10.92 μmol) y sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (5.9 mg, 0.02 mmol) y la mezcla se sometió a microondas durante 40 min a 100 °C. Se agregaron ácido 3-ciano-5-fluorofenilborónico (54 mg, 0.33 mmol), tetracloropaladato de sodio(II) (3.2 mg, 10.92 μmol) y sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (5.9 mg, 0.02 mmol) y la mezcla se sometió a microondas durante 1 h a 120 °C. Se agregaron agua, 2-metil-tetrahidrofurano y EtOAc a la mezcla y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó una vez con salmuera y agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de CHCl₃/MeOH (30:1-20:1) seguido de cromatografía preparativa proporcionó el compuesto del título (13 mg, 13% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05 (m, 1 H), 1.37 - 1.58 (m, 5 H), 1.81 (d, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 3.03 (d, 1 H), 3.12 (d, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 6.56 (s, 2 H), 6.66 (t, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.79 (m, 2 H), 7.91 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 453.0 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 106

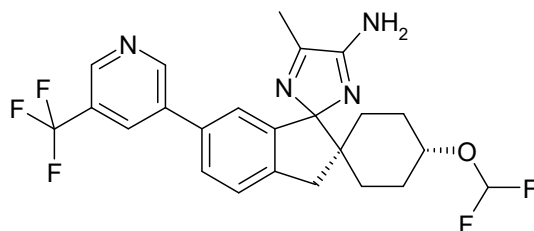
3-[(1r,4r)-4''-Amino-4-(difluorometoxi)-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-6'-il]-5-metoxibenzonitrilo



El compuesto del título (45 mg, 22% de rendimiento) se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105 a partir de 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (139 + 139 mg, 0.54+0.54 mmol) y (1r,4r)-6'-bromo-4-(difluorometoxi)-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 15 Etapa 3, 184 mg, 0.45 mmol). La mezcla de reacción se colocó en un reactor de microondas a 100 °C durante 40 min seguido de un total de 3 h a 120 °C : ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.04 (m, 1 H), 1.38 - 1.58 (m, 5 H), 1.81 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 3.02 (d, 1 H), 3.12 (d, 1 H), 3.81 - 3.93 (m, 4 H), 6.56 (s, 2 H), 6.66 (t, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 3 H), 7.50 - 7.59 (m, 2 H); MS (ES+) *m/z* 465.1 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 107

(1r,4r)-4-(Difluorometoxi)-5''-metil-6'-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina

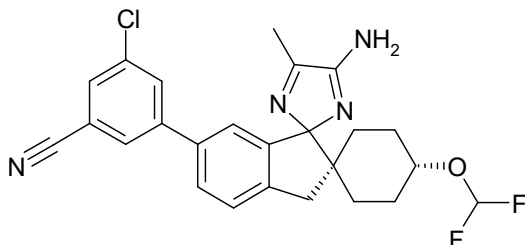


El compuesto del título (68.5 mg, 59% de rendimiento) se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105 a partir de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)piridina (99+99 mg, 0.36+0.36 mmol) y (1r,4r)-6'-bromo-4-(difluorometoxi)-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 15 Etapa 3, 100 mg, 0.24 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 40+30 min: ¹H NMR (500

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.96 - 1.11 (m, 1 H), 1.39 - 1.47 (m, 1 H), 1.47 - 1.60 (m, 4 H), 1.82 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 3.05 (d, 1 H), 3.14 (d, 1 H), 3.89 (m, 1 H), 6.58 (br. s., 2 H), 6.66 (t, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 9.05 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 479.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 108

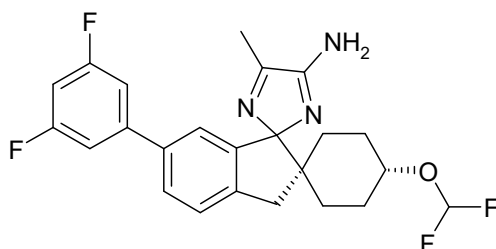
5 3-[(1*r*,4*r*)-4"-Amino-4-(difluorometoxi)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-clorobenzonitrilo



El compuesto del título (20 mg, 17% de rendimiento) se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105 a partir de 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 35, 96 mg, 0.36 mmol) y (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-(difluorometoxi)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 15 Etapa 3, 100 mg, 0.24 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 40+30+30 min: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05 (m, 1 H), 1.38 - 1.57 (m, 5 H), 1.81 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 3.03 (d, 1 H), 3.12 (d, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 6.56 (s, 2 H), 6.66 (t, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.95 (m, 2 H), 8.02 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 469.1 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 109

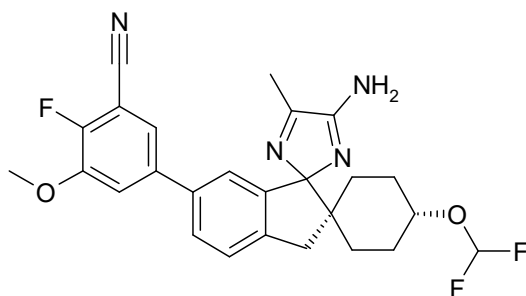
(1*r*,4*r*)-4-(Difluorometoxi)-6'-(3,5-difluorofenil)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina



El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105 a partir de 2-(3,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (62+34+34 mg, 0.26+0.14+0.14 mmol) y (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-(difluorometoxi)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 15 Etapa 3, 97 mg, 0.24 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante respectivamente 30+30+20 min. La purificación mediante cromatografía preparativa (2 inyecciones separadas) utilizando una columna XBridge C18; 21*250 mm; 5μm y 40-80% de MeCN / NH₃ 0.1% ac. como fase móvil con una tasa de flujo de 20 mL/min proporcionó el compuesto del título con tiempo de retención 12.4 min. Las fracciones deseadas se reunieron, el acetonitrilo se evaporó y la fase acuosa restante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se concentró y se secó al vacío a 45 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (44.5 mg, 42% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.98 - 1.08 (m, 1 H) 1.40 - 1.46 (m, 1 H) 1.46 - 1.56 (m, 4 H) 1.77 - 1.85 (m, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.01 (d, 1 H) 3.11 (d, 1 H) 3.84 - 3.93 (m, 1 H) 6.56 (s, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.17 (tt, 1 H) 7.27 (d, 2 H) 7.39 (d, 1 H) 7.52 - 7.57 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 446.0 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 110

5-[(1*r*,4*r*)-4"-Amino-4-(difluorometoxi)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-2-fluoro-3-metoxibenzonitrilo

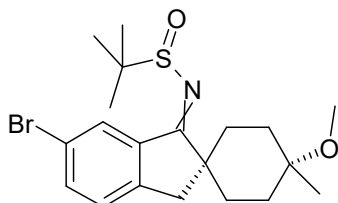


El compuesto del título (22 mg, 21% de rendimiento) se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105 a partir de 2-fluoro-3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 79, 89+30 mg, 0.32+011 mmol) y (1r,4r)-6'-bromo-4-(difluorometoxi)-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 15 Etapa 3, 88 mg, 0.21 mmol). La mezcla de reacción se calentó con MW a 120°C durante 30 +30+15 min. La purificación mediante cromatografía preparativa (3 inyecciones por separado) utilizando una columna XBridge C18; 4.6*250 mm; 5µm y 30-70% de MeCN / NH₃ 0,1% acuoso como fase móvil con una tasa de flujo de 20 mL/min proporcionó el compuesto del título con tiempo de retención 16.2 min: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.98 - 1.08 (m, 1 H) 1.40 - 1.55 (m, 5 H) 1.76 - 1.86 (m, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 3.02 (d, 1 H) 3.11 (d, 1 H) 3.83 - 3.93 (m, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 6.56 (s, 2 H) 6.66 (t, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.53 - 7.57 (m, 2 H) 7.58 (dd, 1 H); MS (ES+) *m/z* 483.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 111

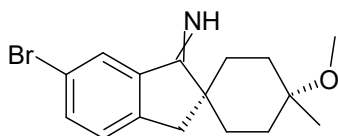
(1r,4r)-4-Metoxi-4,5''-dimetil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina

Etapa 1: N-[(1r,4r)-6'-Bromo-4-metoxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ilidano]-2-metilpropano-2-sulfinamida



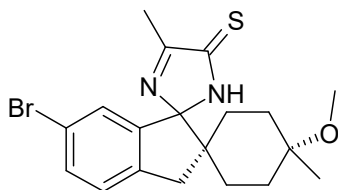
Se disolvieron (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 61, 0.613 g, 1.90 mmol), 2-metilpropano-2-sulfinamida (0.919 g, 7.59 mmol) y etóxido de titanio(IV) (2.163 mL, 10.43 mmol) en 2-Me THF (6 mL) y se calentó a reflujo durante 6 días. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se diluyó con EtOAc (30 mL). Se agregó agua (20 mL) bajo agitación vigorosa, y la mezcla que se obtuvo se agitó durante 10 min. Se agregó tierra de diatomeas y la se dejó la mezcla reposó sin agitarse durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomita. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El compuesto bruto del título (0.7 g, 87% de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: MS (ES+) *m/z* 428 [M+H]⁺.

Etapa 2: (1r,4r)-6'-Bromo-4-metoxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina



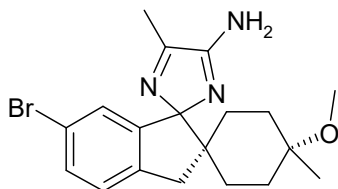
Se agregó HCl (4M en 1,4-dioxano, 1.9 mL, 7.60 mmol) a una solución de N-[(1r,4r)-5'-bromo-4-metoxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano]-2-metilpropano-2-sulfinamida (0.648 g, 1.52 mmol, Ejemplo 111 Etapa 1) en 1,4-dioxano anhidro (4 mL) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 90 min. Se formó un precipitado. Se agregó Et₂O (5 mL) y el sólido se filtró y se lavó con Et₂O (5 mL). El sólido se repartió entre DCM (20 mL) y NaHCO₃ sat. ac. (20 mL). Las fases se separaron, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto bruto del título que se utilizó directamente en la siguiente etapa: GCMS (CI) *m/z* 322 [M+H]⁺.

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



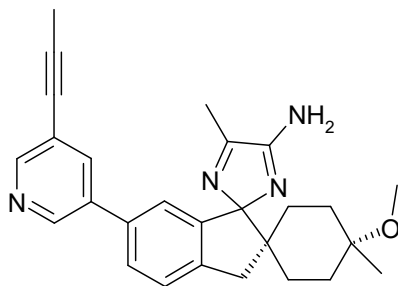
Se disolvieron (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (0.515 g, 1.60 mmol, Ejemplo 111 Etapa 2) y 2-oxopropanotioamida (Intermediario 2, 0.495 g, 4.79 mmol) en MeOH (6 mL) y se sometió a reflujo durante 18 h. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 mL). La capa orgánica se lavó con agua (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. El filtrado se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice y se eluyó con DCM (eliminación de productos secundarios) y con DCM:MeOH (9:1) (para eluir el producto). El producto solución se concentró para proporcionar el compuesto del título (0.536 g, 82% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.16 (s, 3 H), 1.35 (m, 3 H), 1.60 (m, 8 H), 2.40 (s, 3 H), 3.08 (s, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 7.06 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H); MS (ES+) *m/z* 407 [M+H]⁺.

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



Se disolvió (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-4,5''-dimetil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (0.535 g, 1.31 mmol Ejemplo 111 Etapa 3) en amoníaco (7 M en MeOH, 16.89 mL, 118.2 mmol) y la mezcla se calentó con microondas a 90 °C durante 60 min. La mezcla se concentró, se disolvió en amoníaco (7M en MeOH, 18.76 mL, 131.3 mmol) y esta se calentó nuevamente con microondas durante 30 min a 90 °C. Este procedimiento (la concentración y tratamiento con amoníaco en el reactor de microondas) se repitió una vez más. La mezcla se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un gradiente de 0-6% de MeOH en DCM (que contenía 6% 7N NH₃ en MeOH): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.12 (s, 3 H), 1.56 (m, 8 H), 2.32 (s, 3 H), 3.11 (d, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 6.84 (d, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 7.33 (dd, 1 H); MS (ES+) *m/z* 392 [M+H]⁺.

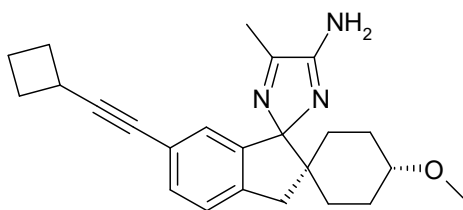
Etapa 5: (1r,4r)-4-Metoxi-4,5''-dimetil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina



Una mezcla de (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-4,5''-dimetil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 111, Etapa 4, 84 mg, 0.22 mmol), ácido 5-(prop-1-inil)piridin-3-ilborónico (Intermediario 15, 45 mg, 0.28 mmol) cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (17.7 mg, 0.02 mmol), K₂CO₃ (solución 2 M ac., 0.215 mL, 0.43 mmol) y 1,4-dioxano (1 mL) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (53 mg, 58% de rendimiento): ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 1.15 (s, 3 H), 1.29 (d, 1 H), 1.65 (m, 7 H), 2.10 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 3.20 (m, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.27 (m, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.78 (t, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 427 [M+H]⁺.

Ejemplo 112

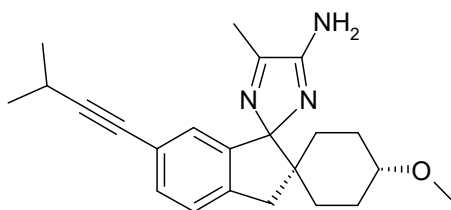
(1r,4r)-6'-(ciclobutiletinil)-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina



A una mezcla de (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 0.168 g, 0.45 mmol), K₂CO₃ (0.093 g, 0.67 mmol), yoduro de cobre(I) (5.10 mg, 0.03 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.031 g, 0.03 mmol) en DMF (10 mL) se agregó (ciclobutiletinil)trimetilsilano (0.102 g, 0.67 mmol) (véase Kozhushkov, S. I.; Wagner-Gillen, K.; Khlebnikov A. F.; de Meijere, A. Síntesis 2010 (23), 3967-3973). La atmósfera durante la mezcla de reacción se cambió a argón y la mezcla se calentó hasta 70 °C durante la noche. La reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agregaron EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (73 mg, 44% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.28 (d, 1 H), 1.49 (d, 2 H), 1.70 - 1.83 (m, 3 H), 2.10 - 2.21 (m, 3 H), 2.21 - 2.31 (m, 1 H), 2.41 (td, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.55 - 2.65 (m, 2 H), 3.23 - 3.42 (m, 3 H), 3.50 - 3.59 (m, 4 H), 6.85 (s, 1 H), 6.88 (s, 2 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.59 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 376 [M+H]⁺.

Ejemplo 113

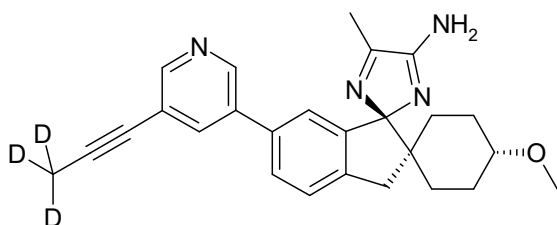
(1r,4r)-4-Metoxi-5''-metil-6'-(3-metilbut-1-in-1-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina



A una solución de (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 0.153 g, 0.41 mmol) en DMF (8 mL) bajo argón se agregó 3-metilbut-1-ina (0.028 g, 0.41 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.047 g, 0.04 mmol) y trietilamina (1.70 mL, 12.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, se agregó yoduro cuproso (0.012 g, 0.06 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre salmuera y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (0.035 g, 24% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.87 - 0.98 (m, 1 H), 1.09 - 1.26 (m, 8 H), 1.35 - 1.48 (m, 3 H), 1.81 (d, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.73 (dt, 1 H), 2.88 - 3.08 (m, 3 H), 3.18 (s, 3H), 6.49 (s, 1 H), 6.54 (s, 2 H), 7.15 (dd, 1 H), 7.24 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 364 [M+H]⁺.

Ejemplo 114

(1r,1'R,4R)-4-Metoxi-5''-metil-6'-{5-[(²H₃)prop-1-in-1-il]piridin-3-il}-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina



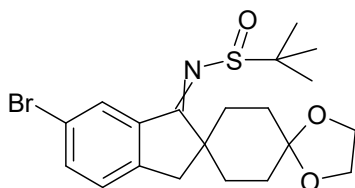
Una solución de (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina como la sal del ácido D(+)-10-canfor sulfónico (Ejemplo 19 Etapa 5, 135 mg, 0.22 mmol) en 2-Me THF (3 mL) se trató con KOH (1 M ac., 3.5 mL). La mezcla se agitó durante 30 min, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (2 mL) y se agregaron bis(pinacolato)diboro (62 mg, 0.24 mmol), acetato de potasio (44 mg, 0.44 mmol) y PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ aducto (9 mg, 0.01 mmol). La mezcla que se obtuvo se calentó con microondas a 130 °C durante 40 min. Después de enfriar, se destapó el recipiente, y se agregaron K₂CO₃ (2 M ac., 0.22 mL, 0.44 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (13 mg, 0.01 mmol) y 3-bromo-5-[(²H₃)prop-1-in-1-il]piridina (Intermediario 70, 53 mg, 0.27 mmol) en dioxano (1 mL). Se tapó el recipiente de reacción y calentó con microondas a 130 °C durante 20 min. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se

concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía preparativa (columna XBridge 19x250 mm, 5µm, con una fase móvil de 20-60% de MeCN en 0.1% ac. amoníaco, a una tasa de flujo de 15 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 16% de rendimiento, tiempo de retención 14 min): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.12 (td, 1 H), 1.37 (m, 2 H), 1.50 (m, 1 H), 1.72 (m, 2 H), 1.98 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 3.09 (m, 1 H), 3.23 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 6.92 (s, 1 H), 7.43 (s, 2 H), 7.77 (t, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 416 [M+H]⁺.

Ejemplo 115

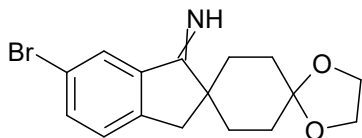
3-(4''-Amino-5''-metil-4-oxodiespiro[ciclohexano-1,2'-[1H]indeno-1'(3'H),2''-[2H]imidazol]-6'-il)-5-fluorobenzonitrilo

Etapas 1: N-(6''-Bromodiespiro[1,3-dioxolano-2,1'-ciclohexano-4',2''-inden]-1''(3''H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida



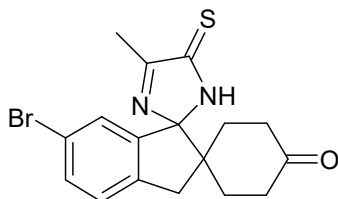
Se disolvieron 6''-bromodiespiro[1,3-dioxolano-2,1'-ciclohexano-4',2''-inden]-1''(3''H)-ona (Intermediario 71, 320 mg, 0.95 mmol), 2-metilpropano-2-sulfinamida (173 mg, 1.42 mmol) y etóxido de titanio (0.391 mL, 1.90 mmol) en 2-Me THF (5 mL) y se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se detuvo y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregaron EtOAc y agua bajo agitación. La mezcla se dejó reposar durante 2 h. La fase orgánica se recogió por filtración, se secó utilizando un separador de fases y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0-30% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 69% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 (s, 9 H) 1.48 - 1.54 (m, 1 H) 1.61 (dd, 1 H) 1.67 - 1.77 (m, 2 H) 1.81 - 1.90 (m, 2 H) 2.10 (br. s., 2 H) 2.95 - 3.05 (m, 2 H) 3.95 - 4.02 (m, 4 H) 7.25 (s, 1 H) 7.60 (dd, 1 H) 8.62 (br. s., 1 H); MS (ES+) *m/z* 440.0 [M+H]⁺.

Etapas 2: 6'-Bromo-1'-imino-1',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-4-ona



A N-(6''-bromodiespiro[1,3-dioxolano-2,1'-ciclohexano-4',2''-inden]-1''(3''H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 115, Etapa 1, 288 mg, 0.65 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) bajo N₂ (g) se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 1.635 mL, 6.54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ (sat. ac.). La fase acuosa se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se secaron utilizando un separador de fases y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (220 mg, rendimiento cuantitativo) que se utilizó directamente en la siguiente etapa: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 - 1.24 (m, 2 H) 1.25 - 1.35 (m, 2 H) 1.66 - 1.75 (m, 2 H) 1.83 - 1.93 (m, 2 H) 2.86 (s, 2 H) 5.83 (s, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 7.64 (dd, 1 H) 7.69 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 292 [M+H]⁺.

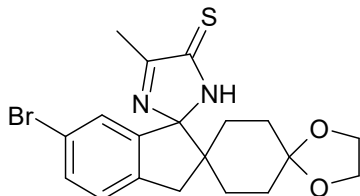
Etapas 3: 6'-Bromo-4''-metil-5''-tioxo-1'',5''-dihidro-3'H,4H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4-ona



6'-Bromo-1'-imino-1',3'-dihidroespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-4-ona (Ejemplo 115, Etapa 2, 2.37 g, 8.11 mmol) y ortoformato de trimetilo (2.5 mL, 22.8 mmol) en 2-propanol (25 mL) se calentó hasta 80 °C. Se agregó 2-oxopropanotioamida (Intermediario 2, 1.673 g, 16.2 mmol) disuelta en 2-propanol (10 mL). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de concentrarse. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0-100% de EtOAc en heptano. Las fracciones deseadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0.563 g, 18% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz,

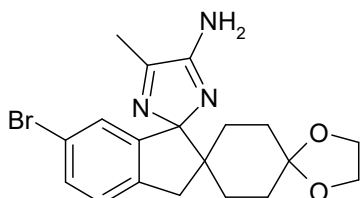
CDCl_3) δ 1.69 (ddd, 1 H), 1.74 - 1.81 (m, 1 H), 1.90 - 1.96 (m, 1 H), 2.00 - 2.05 (m, 1 H), 2.40 (s, 4 H), 2.42 - 2.55 (m, 3 H), 3.25 - 3.35 (m, 2 H), 7.11 (d, 1 H), 7.26 (br. s., 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 8.67 (br. s., 1 H); MS (ES+) m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etap 4: **6''-Bromo-5'''-metil-3''H-trispiro[1,3-dioxolano-2,1'-ciclohexano-4',2''-indeno-1'',2'''-imidazol]-4'''(3''H)-tione**



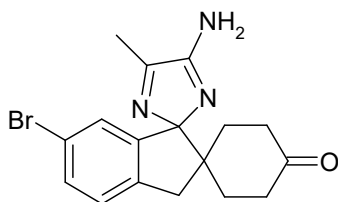
Se calentaron etano-1,2-diol (0.074 mL, 1.33 mmol), 6'-bromo-4''-metil-5''-tioxo-1'',5''-dihidro-3''H,4H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4-ona (Ejemplo 115 Etapa 3, 0.5 g, 1.33 mmol) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (0.013 g, 0.07 mmol) en tolueno (8 mL) a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con NaHCO_3 (sat. ac.). La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.506 g, 91% de rendimiento); MS [ES+] m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etap 5: **6''-Bromo-5'''-metil-3''H-trispiro[1,3-dioxolano-2,1'-ciclohexano-4',2''-indeno-1'',2'''-imidazol]-4'''-amina**



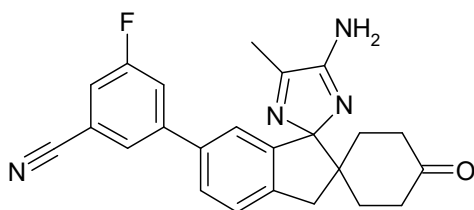
Se recogió 6''-bromo-5'''-metil-3''H-trispiro[1,3-dioxolano-2,1'-ciclohexano-4',2''-indeno-1'',2'''-imidazol]-4'''(3''H)-tione (Ejemplo 115 Etapa 4, 0.5 g, 1.19 mmol) en amoníaco (7 M en MeOH, 15 mL, 105 mmol) y la mezcla resultante se calentó en el reactor de microondas a 110 °C durante 30 min. El disolvente se evaporó al vacío y el mismo procedimiento (adición de amoníaco, calentamiento y evaporación) se repitió 3 veces. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0.568 g, rendimiento cuantitativo) que se usó sin purificación adicional: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.35 - 1.49 (m, 2 H), 1.61 (d, 2 H), 1.69 - 1.81 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 3.14 (s, 2 H), 3.87 - 3.98 (m, 4 H), 6.88 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etap 6: **4''-Amino-6'-bromo-5'''-metil-3''H,4H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4-ona**



Se disolvió 6''-bromo-5'''-metil-3''H-trispiro[1,3-dioxolano-2,1'-ciclohexano-4',2''-indeno-1'',2'''-imidazol]-4'''-amina (Ejemplo 115 Etapa 5, 0.568 g, 1.40 mmol) en HCl (1.25 M en MeOH, 15 mL, 18.8 mmol) y agua (5 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1.5 h. y a 80 °C durante 3 h. Se agregó EtOAc y se extrajo la fase acuosa. La fase acuosa se eliminó. Se agregó solución de ácido cítrico ac. (0.1 M) a la fase orgánica y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo una vez más con ácido cítrico (0.1 M ac.). Las fases combinadas de ácido cítrico se basificaron con NaOH 1 M y se extrajo con DCM dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron con un separador de fases y se evaporó a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (24 g SiO_2 , gradiente de elución 0-20% (0.1 M NH_3 en MeOH) en DCM) para proporcionar el compuesto del título (0.116 g, 23% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.24 (t, 1 H), 1.55 (td, 1 H), 1.88 (dd, 2 H), 2.15 - 2.30 (m, 2 H), 2.30 - 2.38 (m, 3 H), 2.42 - 2.60 (m, 2 H), 3.27 (s, 1 H), 3.33 - 3.41 (m, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.42 (dd, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 360.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

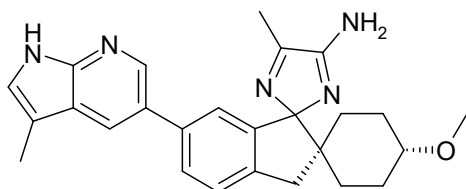
Etap 7: **3-(4''-Amino-5'''-metil-4-oxodiespiro[ciclohexano-1,2'-[1H]indeno-1'(3'H),2''-[2H]imidazol]-6'-il)-5-fluorobenzonitrilo**



Se agregaron 4''-amino-6'-bromo-5''-metil-3'H,4H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4-ona (Ejemplo 115 etapa 6, 92 mg, 0.26 mmol), ácido 3-ciano-5-fluorofenilborónico (42 mg, 0.26 mmol), sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (6.8 mg, 0.03 mmol), tetracloropaladato de sodio(II) (3.8 mg, 0.01 mmol), 2-Me THF (2 mL) y K₂CO₃ (2 M ac., 0.383 mL, 0.77 mmol) a un recipiente para microondas. Se tapó el recipiente y se calentó en el MW durante 30 min a 100 °C. Se agregaron EtOAc y agua y la fase orgánica se recogió, se secó en un separador de fases y se evaporó a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó utilizando cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 38% de rendimiento): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.45 (td, 1 H), 1.67 - 1.78 (m, 2 H), 1.78 - 1.90 (m, 1 H), 2.08 (d, 1 H), 2.14 - 2.23 (m, 4 H), 2.34 - 2.48 (m, 2 H), 3.20 - 3.32 (m, 2 H), 6.61 (br. s., 2 H), 6.94 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.74 - 7.87 (m, 2 H), 7.93 (s, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ *m/z* 401 [M+H]⁺.

Ejemplo 116

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

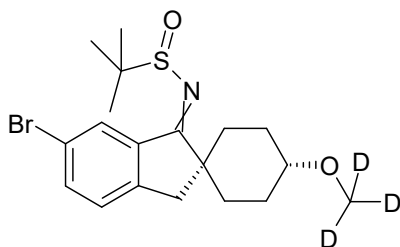


Se siguió un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 81 utilizando 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (98 mg, 0.38 mmol) y (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 130 mg, 0.35 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice utilizando gradiente de elución con 0-10% de 0.2 M metanólico amoníaco en DCM para proporcionar 65 mg (44% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.90 - 1.01 (m, 1 H), 1.13 - 1.33 (m, 2 H), 1.46 - 1.54 (m, 3 H), 1.84 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.91 - 3.03 (m, 2 H), 3.05 - 3.12 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 6.56 (br. s., 2 H), 6.81 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.93 - 7.98 (m, 1 H), 8.31 (m, 1 H), 11.31 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 428 [M+H]⁺.

Ejemplo 117

(1*r*,4*r*)-6'-Bromo-5''-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina

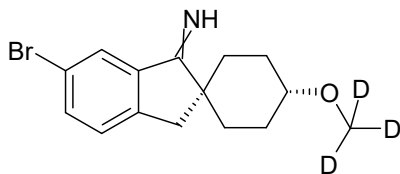
Etapa 1: (1*r*,4*r*)-*N*-{6'-Bromo-4-[(²H₃)metiloxi]espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ilidano}-2-metilpropano-2-sulfinamida



Se disolvieron 6'-Bromo-4-[(²H₃)metiloxi]espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 72, 1.66 g, 5.32 mmol), 2-metilpropano-2-sulfinamida (1.20 g, 9.57 mmol) y etóxido de titanio (2.19 mL, 10.6 mmol) en 2-Me THF (12 mL) y se calentó a reflujo durante el fin de semana. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se diluyó con EtOAc (20 mL). Se agregó por goteo agua (15 mL) bajo agitación vigorosa. Después de 10 min, la mezcla se dejó reposar aun sin agitación durante 1 h. Los sólidos se filtraron y la capa orgánica se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 0-25% de EtOAc en heptano como eluyente proporcionó 1.44 g (65% de rendimiento) del compuesto del título como una mezcla de isómeros (1*r*,4*r*) principal y (1*s*,4*s*) secundario. Isómero principal (1*r*,4*r*): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.31 - 1.36 (m, 9 H), 1.38 (m, 1 H), 1.52 - 1.68 (m, 4 H), 1.96 - 2.07 (m, 1

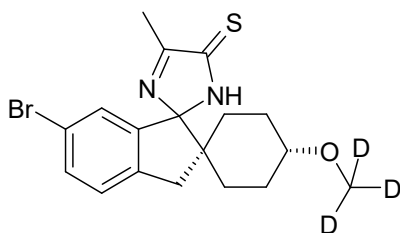
H), 2.13 (dt, 2 H), 2.97 (d, 2 H), 3.20 - 3.33 (m, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 8.46 - 8.71 (m, 1 H). MS (ES+) m/z 415 $[M+H]^+$.

Etapla 2: (1r,4r)-6'-Bromo-4-[(²H₃)metiloxi]espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina



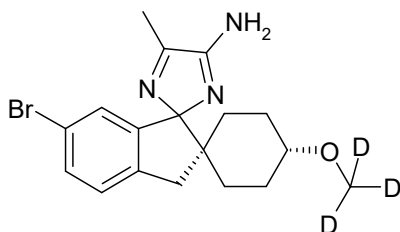
5 Se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 8.67 mL, 34.7 mmol) a una solución de *N*-{6'-bromo-4-[(²H₃)metiloxi]espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'*H*)-ilidano}-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 117 etapa 1, 1.44 g, 3.47 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (5 mL). Un precipitado blanco se formó inmediatamente y la mezcla brumosa resultante se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 45 min. Se agregó Et₂O (30 mL) y el sólido se filtró y se lavó con Et₂O. El sólido se repartió entre DCM y NaHCO₃ sat. ac., las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 999 mg (93% de rendimiento) del compuesto del título como una mezcla de isómeros (1r,4r) (principal) y (1s,4s) (secundario) que se utilizó directamente en la siguiente etapa: MS (ES+) m/z 311 $[M+H]^+$.

Etapla 3: (1r,4r)-6'-Bromo-5"-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-tiona



15 Se calentó 6'-bromo-4-[(²H₃)metiloxi]espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina (Ejemplo 117 etapa 2, 0.999 g, 3.21 mmol) y ortoformato de trimetilo (1.06 mL, 9.63 mmol) en 2-propanol (10 mL) hasta 80 °C. Se disolvió 2-oxopropanotioamida (Intermediario 2, 0.828 g, 8.02 mmol) en 2-propanol (6 mL) que se agregó por goteo durante ~10 min y la mezcla anaranjada resultante se agitó a 80 °C bajo N₂, después de 3 h, la mezcla se concentró a aproximadamente 1/2 del volumen y se dejó a 4°C durante la noche. El sólido que se formó se filtró, se lavó con MeOH frío y se secó al vacío, para producir 0.701 g (55% de rendimiento) del compuesto del título como una mezcla de isómeros (83:27 de (1r,4r) y (1s,4s)). El licor madre se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de 0-40% de EtOAc en heptano para proporcionar otros 0.181 g (14% de rendimiento) del compuesto del título como una mezcla de isómeros (94:6 de (1r,4r) y (1s,4s)). Isómero principal (1r,4r): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.16 - 1.32 (m, 4 H), 1.47 (dd, 2 H), 1.81 - 1.92 (m, 2 H), 2.23 - 2.29 (m, 3 H), 2.95 - 3.09 (m, 3 H), 6.98 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 12.35 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 396 $[M+H]^+$.

Etapla 4: (1r,4r)-6'-Bromo-5"-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina

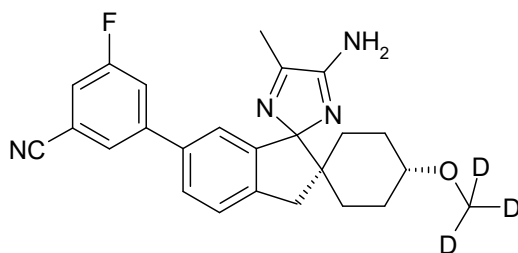


30 Se mezclaron (1r,4r)-6'-bromo-5"-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-tiona (Ejemplo 117 etapa 3, 0.701 g, 1.77 mmol) y amoníaco (7 M en MeOH, 12 mL, 84 mmol) en un recipiente de microondas. Se tapó el recipiente y la reacción se calentó a 100 °C durante 30 min en un reactor de microondas (tiempo fijo de retención). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en más amoníaco (7 M en MeOH, 12 mL, 84 mmol) y se calentó nuevamente a 100 °C durante 30 min en un reactor de microondas. Esto, concentración, adición de amoníaco y calentamiento, se repitió una vez más (3 ciclos en total). Después de la evaporación del disolvente, el residuo se repartió entre EtOAc y ácido cítrico 2 M. Las fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con ácido cítrico 2 M. La capa orgánica se eliminó mientras que las fases acuosas combinadas se basificaron hasta un pH de 12 mediante la adición de 50% de NaOH (ac.) y se extrajo con EtOAc x2. Las capas orgánicas combinadas se trataron con

carbón y se filtraron a través de tierra de diatomita. La almohadilla de filtrado se lavó con EtOAc y la fase orgánica se concentró, para producir 0.521 g (78% de rendimiento) del compuesto del título como una mezcla de isómeros (75:25 de (1*r*,4*r*) y (1*s*,4*s*)). Una muestra pura de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-5"-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina se obtuvo utilizando Waters FractionLynx HPLC preparativa, con una columna XBridge C18 (150*19 mm; 5µm), y una fase móvil que consiste en 5-40% de MeCN en NH₄OAc 0.1M ac. durante 18 min a una tasa de flujo de 20 mL/min y a temperatura a 45 °C: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.88 - 0.98 (m, 1 H), 1.09 - 1.26 (m, 2 H), 1.35 - 1.46 (m, 3 H), 1.81 (d, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.86 - 3.04 (m, 3 H), 6.59 (br. s., 2 H), 6.65 (s, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H). MS (ES+) *m/z* 379 [M+H]⁺.

Ejemplo 118

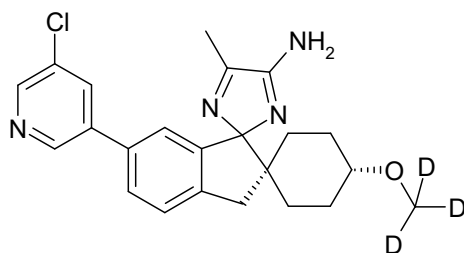
3-((1*r*,4*r*)-4"-Amino-5"-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il)-5-fluorobenzonitrilo



Se colocaron (1*r*,4*r*)-6'-bromo-5"-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 117, 0.100 g, 0.26 mmol), ácido 3-ciano-5-fluorofenilborónico (65 mg, 0.40 mmol), tetracloropaladato de sodio(II) (3.8 mg, 0.01 mmol) y sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (7.1 mg, 0.03 mmol) en un recipiente de microondas. Se agregó 2-Me THF (2 mL) seguido de K₂CO₃ (2.0 M, 0.395 mL, 0.79 mmol) y la mezcla se desgasificó. La mezcla se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 30 min. Se agregaron agua y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa seguido de cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de MeOH 5% (que contenía 0.1M NH₃) en EtOAc para obtener 40 mg (37% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.94 - 1.03 (m, 1 H), 1.13 - 1.28 (m, 2 H), 1.36 - 1.50 (m, 3 H), 1.82 (d, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.90 - 2.98 (m, 1 H), 2.98 - 3.11 (m, 2 H), 6.53 (s, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.79 (dd, 2 H), 7.91 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 420 [M+H]⁺.

Ejemplo 119

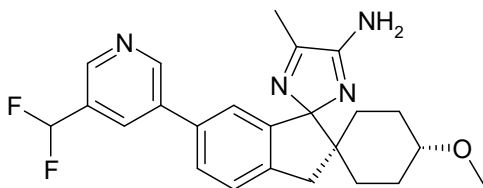
(1*r*,4*r*)-6'-(5-Cloropiridin-3-il)-5"-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina



El compuesto del título (23 mg, 21% de rendimiento) se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 118 a partir de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-5"-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 117, 0.100 g, 0.26 mmol) y ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico (0.054 g, 0.34 mmol): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.93 - 1.02 (m, 1 H), 1.13 - 1.29 (m, 2 H), 1.40-1.50 (m, 3 H), 1.80-1.85 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.91 - 2.98 (m, 1 H), 2.98 - 3.13 (m, 2 H), 6.54 (s, 2 H), 6.87 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.57 (dd, 1 H), 8.09 (t, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.71 (d, 1 H). MS (ES+) *m/z* 412 [M+H]⁺.

Ejemplo 120

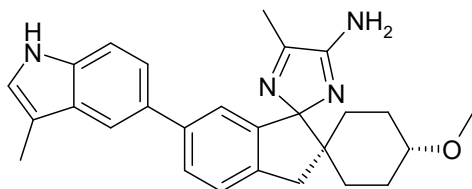
(1*r*,4*r*)-6'-[5-(Difluorometil)piridin-3-il]-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina



Se disolvió (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 400 mg, 1.06 mmol) en 2-Me THF (3 mL) en un recipiente para MW. Se agregó 3-(difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario 74, 184 mg, 0.72 mmol) seguido de K₂CO₃ (2.0 M ac.) (1.595 mL, 3.19 mmol). Se agregaron tetracloropaladato de sodio(II) (44 mg, 0.15 mmol) y sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (80 mg, 0.30 mmol), se cerró el sistema y se colocó en el reactor de MW durante 30 min a 100 °C. Se agregaron agua y 2-Me THF. La fase acuosa se eliminó. La fase orgánica se lavó una vez con salmuera y agua. La fase orgánica se concentró al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar 7 mg (1.5% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.96 (m, 1 H) 1.12 - 1.31 (m, 2 H) 1.38 - 1.55 (m, 3 H) 1.83 (d, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.91 - 2.99 (m, 1 H) 3.05 (q, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 6.56 (br. s, 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.18 (t, 1 H) 7.44 (d, 1 H) 7.59 (dd, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 8.92 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 425 [M+H]⁺.

Ejemplo 121

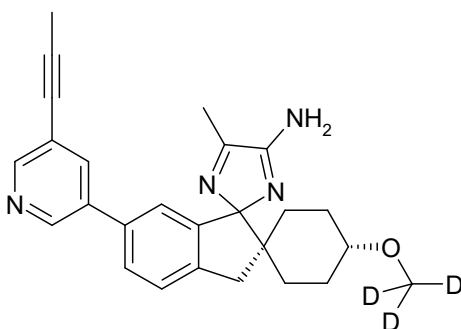
(1r,4r)-4-Metoxi-5''-metil-6'-(3-metil-1H-indol-5-il)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina



Se colocaron (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 110 mg, 0.29 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (82 mg, 0.32 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ aducto (11.9 mg, 0.01 mmol) y acetato de potasio (86 mg, 0.88 mmol) en un recipiente para microondas. Se agregó 2-Me THF (5 mL) y el recipiente se vació y se rellenoó con argón. La mezcla se calentó hasta 100 °C en un aparato de microondas durante 30 min. A la mezcla resultante se agregó 5-bromo-3-metil-1H-indol (74 mg, 0.35 mmol), tetracloropaladato de sodio(II) (4.3 mg, 0.01 mmol), ácido 3-(di-terc-butilfosfino)propano-1-sulfónico (7.8 mg, 0.03 mmol) y K₂CO₃ 2 M ac. (0.438 mL, 0.88 mmol). El recipiente se vació y se rellenoó con argón. La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C en un reactor de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice utilizando gradiente de elución con 0-10% (0.2 M amoníaco en MeOH) en DCM para proporcionar 56 mg (44% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.94 (m, 1 H), 1.12 - 1.32 (m, 2 H), 1.49 (m, 3 H), 1.84 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.90 - 3.01 (m, 2 H), 3.03 - 3.12 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 6.55 (s, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.46 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 10.75 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 427 [M+H]⁺.

Ejemplo 122

(1r,4r)-5''-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina

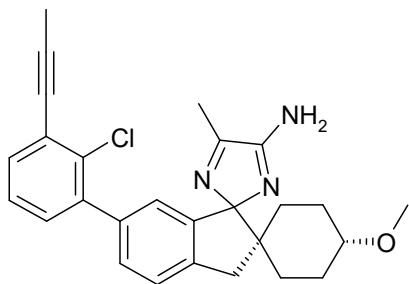


Se colocaron (1r,4r)-6'-bromo-5''-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 117, 0.100 g, 0.26 mmol), ácido 5-(prop-1-inil)piridin-3-ilborónico (Intermediario 15, 55 mg, 0.34 mmol),

tetracloropaladato de sodio(II) (3.88 mg, 0.01 mmol) y sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (7.07 mg, 0.03 mmol) en un recipiente para microondas. Se agregó 2-Me THF (2 mL) seguido de K_2CO_3 ac. (2.0 M, 0.395 mL, 0.79 mmol). La mezcla se desgasificó, la atmósfera se reemplazó con argón, y la mezcla se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente, y se agregaron EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (columna XBridge C18 (150 x 19 mm, 5 μ m) y un gradiente de 10-40% de MeCN en 50 mM de NH_4OAc ac. durante 18 min a 45 °C con una tasa de flujo de 20 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 50% de rendimiento): 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.90 - 1.04 (m, 1 H), 1.11 - 1.31 (m, 2 H), 1.37 - 1.55 (m, 3 H), 1.83 (d, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.89 - 3.14 (m, 3 H), 6.53 (br. s., 2 H), 6.83 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.67 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 416 $[M+H]^+$.

Ejemplo 123

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

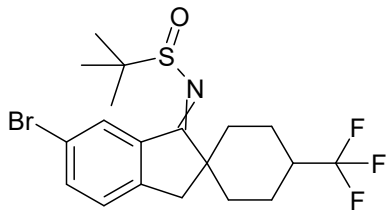


En un recipiente de microondas se disolvieron (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4''-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 0.218 g, 0.58 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.162 g, 0.64 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (24 mg, 0.03 mmol) y acetato de potasio (0.114 g, 1.16 mmol) en dioxano (7 mL) y se irradió a 130 °C durante 40 min en un reactor de microondas. A la mezcla se agregó K_2CO_3 (2 M ac., 0.578 mL, 1.16 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (33 mg, 0.03 mmol) y una solución de 1-bromo-2-cloro-3-(prop-1-in-1-il)benceno (Intermediario 75, 146 mg, 0.64 mmol) en dioxano (2 mL). Se tapó el recipiente y se calentó a 130 °C durante 20 min en un reactor de microondas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto se aisló utilizando cromatografía preparativa para proporcionar 25 mg (10% de rendimiento) del compuesto del título: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.15 (td, $J=13.40$, 2.84 Hz, 1 H) 1.30 - 1.47 (m, 3 H) 1.67 - 1.75 (m, 1 H) 1.79 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H) 1.96 - 2.10 (m, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 3.11 (br. s., 1 H) 3.20 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 6.87 (s, 1 H) 7.18 (q, $J=7.99$ Hz, 2 H) 7.35 - 7.44 (m, 3 H) 8.33 (br. s., 2 H); MS (ES+) m/z 446 $[M+H]^+$.

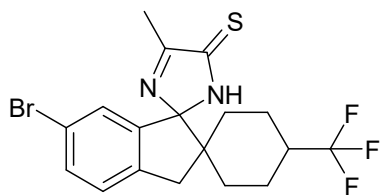
Ejemplo 124

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

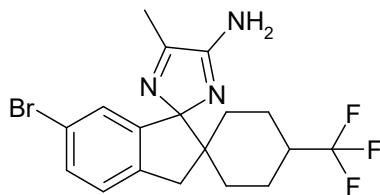
Etapas 1: N-(5'-Bromo-4-(trifluorometil)espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida



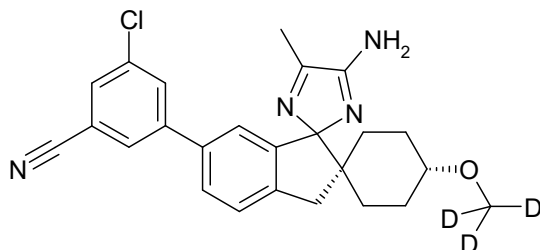
Se calentaron etóxido de titanio (2.03 mL, 9.85 mmol), 2-metil-2-propanosulfinamida (0.895 g, 7.39 mmol) y 6'-bromo-4-(trifluorometil)espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-ona (Intermediario 78, 1.71 g, 4.93 mmol) en 2-Me THF seco (30 mL) hasta 100 °C para proporcionar un azeótropo a 74 °C. La destilación azeotrópica continuó durante 5 h y posteriormente la mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregaron agua (10 mL) y EtOAc (20 mL), bajo agitación continua, mientras se formaba un sólido. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y el sólido que se formó se dejó sedimentar durante 1 h. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente heptano/EtOAc 65/35) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 18% de rendimiento): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.34 - 1.37 (m, 9 H) 1.56 (s, 4 H) 1.73 - 1.82 (m, 2 H) 2.13 (br. s., 5 H) 2.89 (d, 2 H) 7.22 (d, 1 H) 7.60 (dd, 1 H) 8.53 (d, 1 H); MS (ES+) 451 $[M+H]^+$.

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

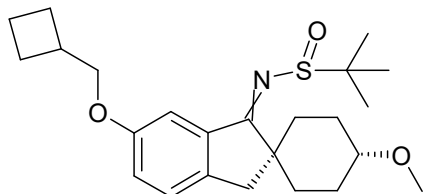
Se disolvió N-(5-bromo-4-(trifluorometil)espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 124 Etapa 1, 400 mg, 0.89 mmol) en dioxano (10 mL). La atmósfera se reemplazó con argón. Se agregó ácido clorhídrico (4 M en dioxano) (2.22 mL, 8.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 21 °C durante 2.5 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (~4-6 mL). Se agregó Et₂O (14 mL) y el sólido se filtró y se lavó con Et₂O. El sólido se repartió entre DCM (10 mL) y NaHCO₃ sat. ac. (8 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se concentró al vacío. El sólido obtenido (340 mg), ortoformato de trimetilo (0.292 mL, 2.67 mmol), y N-etildisopropilamina (0.307 mL, 1.78 mmol) en i-PrOH (20 mL) se calentaron hasta 80 °C durante 10 min y se agregó 2-oxopropanotioamida (Intermediario 2, 183 mg, 1.78 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente heptano/EtOAc 80/20) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 10% de rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 - 1.50 (m, 6 H) 1.66 - 1.83 (m, 6 H) 1.89 - 2.04 (m, 4 H) 2.07 - 2.22 (m, 2 H) 2.44 (s, 4 H) 3.00 (d, 2 H) 7.01 (d, 1 H) 7.18 (d, 1 H) 7.45 (dd, 1 H) 9.04 - 9.13 (m, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 433 [M+H]⁺ y (ES⁻) *m/z* 431 [M-H]⁻.

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

Se disolvió 6'-bromo-5"-metil-4-(trifluorometil)-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-tiona (Ejemplo 124 Etapa 2, 40 mg, 0.09 mmol) en amoníaco (7 M en MeOH) (2 mL, 14.0 mmol) en un recipiente para microondas. El recipiente se tapó y calentó hasta 110 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La solución se concentró, y el residuo se disolvió en amoníaco (7 M en MeOH) (2 mL, 14.0 mmol) y calentó hasta 110 °C en un reactor de microondas. Este ciclo (concentración, adición de amoníaco y calentamiento) se repitió hasta que todo el material se había convertido en producto (6 veces). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 21% de rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 - 1.38 (m, 4 H) 1.42 - 1.59 (m, 3 H) 1.84 - 1.92 (m, 1 H) 1.98 (m, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 2.76 - 2.94 (m, 2 H) 6.55 - 6.62 (m, 3 H) 7.22 (m, 1 H) 7.34 (m, 1 H); MS (APCI⁺) 416 [M+H]⁺.

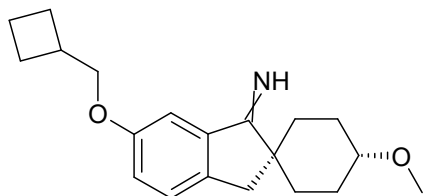
Ejemplo 125**3-{(1*r*,4*r*)-4"-Amino-5"-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il}-5-clorobenzonitrilo**

El compuesto del título (40 mg, 35% de rendimiento) se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 118 a partir de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-5"-metil-4-[(²H₃)metiloxi]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 117, 0.100 g, 0.26 mmol) y 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 35, 0.114 g, 0.29 mmol): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.91 - 1.04 (m, 1 H), 1.11 - 1.30 (m, 2 H), 1.35 - 1.51 (m, 3 H), 1.82 (d, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.90 - 2.96 (m, 1 H), 2.96 - 3.12 (m, 2 H), 6.54 (br. s., 2 H), 6.89 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.95 (d, 2 H), 8.01 (s, 1 H). MS (APCI⁺) *m/z* 436 [M+H]⁺.

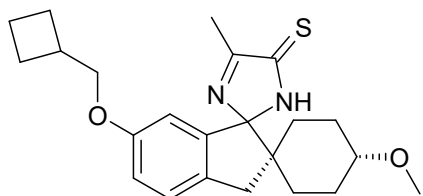
Ejemplo 126**(1r,4r)-6'-(ciclobutilmetoxi)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina****Etapas 1: N-((1r,4r)-5'-(ciclobutilmetoxi)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfonamida**

5

Se disolvieron (1r,4r)-6'-(ciclobutilmetoxi)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-ona (Intermediario 46, 1.48 g, 4.71 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfonamida (1.027 g, 8.47 mmol) en 2-Me THF (17 mL) y se agregó etóxido de titanio(IV) (1.97 mL, 9.41 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Se agregó 2-metilpropano-2-sulfonamida (0.560 g, 4.62 mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante 6 h. Se agregaron 2-metilpropano-2-sulfonamida adicional (0.560 g, 4.62 mmol) y etóxido de titanio(IV) (1 mL, 4.79 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Se agregaron 2-metilpropano-2-sulfonamida adicional (0.560 g, 4.62 mmol) y etóxido de titanio(IV) (1 mL, 4.79 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche, momento en que la reacción había alcanzado una conversión del 80%. Se agregaron bajo agitación EtOAc (10 mL) y NaHCO₃ ac. sat. (2 mL). La mezcla se dejó reposar durante 1 h. La fase orgánica se recogió por filtración a través de tierra de diatomita, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (gradiente de elución 0-100% de EtOAc en N-heptano) para proporcionar el compuesto del título (1.12 g, 57% de rendimiento) que contenía 30 % de la (1s,4s)-isómero. Este se utilizó como tal en la siguiente etapa: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.26 (m, 11 H), 1.50 (m, 3 H), 1.87 (m, 5 H), 2.06 (m, 4 H), 2.73 (m, 1 H), 2.96 (m, 2 H), 3.17 (m, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 3.95 (d, 2 H), 7.22 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.83 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 418.2 [M+H]⁺.

Etapas 2: (1r,4r)-6'-(ciclobutilmetoxi)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-imina

Se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano) (6.70 mL, 26.8 mmol) a una solución de N-((1r,4r)-5'-(ciclobutilmetoxi)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfonamida (Ejemplo 126 Etapa 1, 1.12 g, 2.68 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (8 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 90 min. Se agregaron DCM (20 mL) y NaHCO₃ ac. sat. (15 mL) a la mezcla de reacción. Las fases se separaron y la capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título (0.840 g, rendimiento cuantitativo), que se utilizó directamente en la siguiente etapa: MS (ES+) *m/z* 314.15 [M+H]⁺.

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

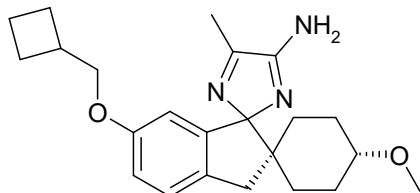
30

Se disolvieron (1r,4r)-6'-(ciclobutilmetoxi)-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-imina (Ejemplo 126 Etapa 2, 0.84 g, 2.68 mmol) y 2-oxopropanotioamida (Intermediario 2, 0.829 g, 8.04 mmol) en MeOH seco (12 mL) y la solución anaranjada resultante se calentó a 60 °C bajo N₂ (g) durante la noche. Se agregó 2-oxopropanotioamida adicional (Intermediario 2, 0.829 g, 8.04 mmol) a la mezcla de reacción y esta se calentó hasta 60 °C durante 6 h, pero no había producto deseado en la mezcla. La mezcla de reacción se concentró y el disolvente se cambió a 2-propanol (12 mL) y se agregó ortoformato de trimetilo (0.880 mL, 8.04 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante aproximadamente 2 días (20% de conversión). La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con

35

agua. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (0-100% de EtOAc en n-heptano) para proporcionar el compuesto del título (0.140 g, 13% de rendimiento). El producto contenía 15% del (1s,4s)-Isómero y se utilizó como tal en la siguiente etapa: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.09 (m, 1 H) 1.24 (m, 3 H) 1.49 (m, 2 H) 1.85 (m, 6 H) 2.03 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.64 (dt, 1 H) 2.97 (m, 3 H) 3.20 (s, 3 H) 3.85 (m, 2 H) 6.30 (d, 1 H) 6.87 (dd, 1 H) 7.23 (d, 1 H) 12.29 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 399.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

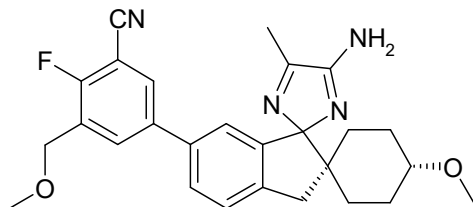
Etapa 4: (1r,4r)-6'-(ciclobutylmetoxi)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina



Se sometió (1r,4r)-6'-(ciclobutylmetoxi)-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"(3"H)-tiona (Ejemplo 126 Etapa 3, 140 mg, 0.35 mmol) y amoníaco (7 M en MeOH) (1.5 mL, 10.5 mmol) a microondas durante 40 min. a 100 °C. La mezcla se concentró y se re-disolvió en amoníaco (7 M en MeOH) (1.5 mL, 10.5 mmol). La mezcla se sometió a microondas durante 40 min. a 110 °C. Este procedimiento (concentración, disolución en amoníaco y calentamiento) se repitió 4 veces. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (4g SiO_2 , gradiente de elución de 0-100% (NH_3 7 M en MeOH/DCM 1:9) en DCM) seguido de cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (44.0 mg, 28% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.90 (t, 1 H) 1.17 (m, 2 H) 1.41 (m, 3 H) 1.82 (m, 9 H) 2.01 (m, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 2.62 (m, 1 H) 2.90 (m, 3 H) 3.18 (s, 3 H) 3.78 (m, 2 H) 6.05 (s, 1 H) 6.46 (br. s, 2 H) 6.70 (d, 1 H) 7.14 (d, 1 H); MS (APCI+) m/z 382.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 127

5-[(1r,4r)-4"-Amino-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-2-fluoro-3-(metoximetil)benzonitrilo

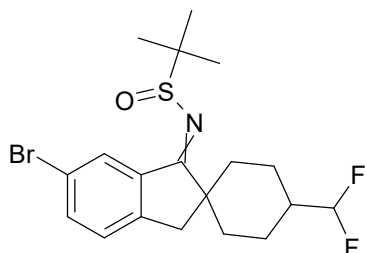


Se disolvió (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 19 Método B Etapa 4, 328 mg, 0.87 mmol) en 2-Me THF (5 mL). Se agregó 2-fluoro-3-(metoximetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 86, 254 mg, 0.87 mmol) a la solución anterior seguido de K_2CO_3 (2.0 M ac.) (1.3 mL, 2.61 mmol). Se agregaron tetracloropaladato de sodio(II) (35.9 mg, 0.12 mmol) y sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (65.5 mg, 0.24 mmol), el recipiente de MW se cerró y calentó en el reactor de microondas durante 30 min a 100 °C. La mezcla se transfirió a un embudo separador, y se agregó agua y 2-Me THF. La fase acuosa se eliminó. La fase orgánica se lavó una vez con salmuera y agua. La fase orgánica se concentró al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar (23 mg, 5% de rendimiento) del compuesto del título: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.12 (td, 1 H), 1.31 - 1.45 (m, 2 H), 1.45 - 1.56 (m, 1 H), 1.71 (t, 2 H), 1.98 (d, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 3.04 - 3.15 (m, 1 H), 3.22 (q, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 4.56 (s, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 7.36 - 7.45 (m, 2 H), 7.65 (d, 1 H), 7.81 (d, 1 H); (ES+) m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 128

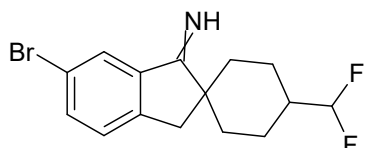
6'-Bromo-4-(difluorometil)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina

Etapa 1: N-(5'-Bromo-4-(difluorometil)espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida



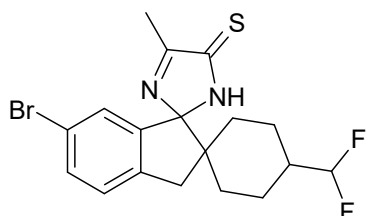
Se disolvieron etóxido de titanio (0.893 mL, 4.33 mmol), 2-metilpropano-2-sulfinamida (0.315 g, 2.60 mmol) y 6'-bromo-4-(difluorometil)espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (Intermediario 91, 0.713 g, 2.17 mmol) en 2-Me THF (5 mL) y calentó hasta 90 °C durante la noche. Se agregaron 2-metilpropano-2-sulfinamida (0.315 g, 2.60 mmol) y etóxido de titanio (0.893 mL, 4.33 mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante 7 h. Otra porción de reactivos se agregó y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Se agregó EtOAc (50 mL) seguido de la adición por goteo de NaHCO₃ (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El producto en bruto se purificó utilizando cromatografía ultrarrápida (40 g SiO₂, 0-40% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (564 mg, 60% de rendimiento): MS (ES+) *m/z* 432 [M+H]⁺.

10 Etapa 2: 6'-Bromo-4-(difluorometil)espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina



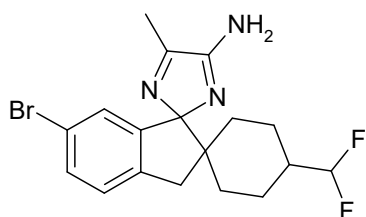
Se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano) (3.26 mL, 13.0 mmol) a una suspensión de N-(5'-bromo-4-(difluorometil)espiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1'H)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 128 Etapa 1, 0.564 g, 1.30 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado que se formó se filtró y se lavó con Et₂O. El sólido se disolvió en DCM y NaHCO₃ sat. ac., la mezcla se vertió en un separador de fases, la capa orgánica se recogió y se concentró para proporcionar el compuesto del título que se utilizó como tal en la siguiente etapa: MS (CI) *m/z* 328 [M+H]⁺.

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



Se calentó 6'-bromo-4-(difluorometil)espiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina (Ejemplo 128 Etapa 2, 0.310 g, 0.94 mmol), ortoformato de trimetilo (0.209 mL, 1.89 mmol) y 2-propanol (4 mL) hasta 80 °C. Se agregó 2-Oxopropanotioamida (Intermediario 2, 0.244 g, 2.36 mmol) en 2-propanol (1 mL) y la mezcla se calentó durante 3.5 h. La mezcla se concentró y se agregó MeOH. La reacción se dejó reposar en un refrigerador durante el fin de semana. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó utilizando cromatografía ultrarrápida (40 g SiO₂, 0-100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 77% de rendimiento): MS (ES+) *m/z* 413 [M+H]⁺.

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

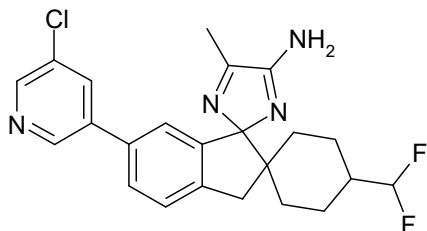


Se recogió 6'-bromo-4-(difluorometil)-5''-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2''-imidazol]-4'''(3''H)-tiona (Ejemplo 128 Etapa 3, 0.3 g, 0.73 mmol) en amoníaco (7 M en MeOH) (6.22 mL, 43.6 mmol) y la mezcla resultante se calentó en el reactor de microondas a 110 °C durante 30 min. El disolvente se evaporó. La misma cantidad de amoníaco se agregó

y la mezcla se calentó y concentró (5 veces). El material en bruto se disolvió en EtOAc. Se agregó solución de ácido cítrico ac. (0.1 M) y las fases se separaron. La fase de ácido cítrico se basificó con NaOH 1 M y se extrajo con DCM dos veces. Los extractos DCM combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0.120 g, 42% de rendimiento). Se purificó 20 mg del producto mediante cromatografía preparativa para proporcionar 11 mg del compuesto del título: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 - 1.31 (m, 3 H), 1.34 - 1.48 (m, 3 H), 1.66 - 1.82 (m, 2 H), 1.90 (d, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.80 - 2.95 (m, 2 H), 5.53 - 5.97 (m, 1 H), 6.53 (s, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 129

6'-(5-Cloropiridin-3-il)-4-(difluorometil)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina



10

Se agregaron 6'-bromo-4-(difluorometil)-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 128, 0.1 g, 0.25 mmol), ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico (0.048 g, 0.30 mmol), sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (6.77 mg, 0.03 mmol), tetracloropaladato de sodio(II) (3.71 mg, 0.01 mmol), 2-Me THF (2 mL) y K_2CO_3 ac. (2.0 M, 0.379 mL, 0.76 mmol) a un recipiente para microondas. Se tapó el recipiente y se vació y se volvió a llenar con Ar (g) y calentó en el reactor de microondas durante 30 min a 100 °C. Se agregaron la misma cantidad de Pd-catalizador, ligando y éster borónico y se tapó el recipiente y se vació y se volvió a llenar con Ar (g). El recipiente se calentó en el reactor de microondas durante 30 min a 100 °C. Se agregaron EtOAc y agua y la fase orgánica se extrajo, se secó en un separador de fases y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó utilizando cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 11% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 1.24 - 1.41 (m, 4 H), 1.45 - 1.54 (m, 3 H), 1.71 - 1.86 (m, 1 H), 2.00 (dt, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.98 (d, 1 H), 3.07 (d, 1 H), 5.32 (br. s., 2 H), 5.64 (d, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.93 (t, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

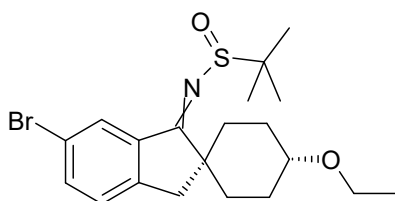
15

20

Ejemplo 130

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

Etapla 1: *N*-[(1*r*,1'*E*,4*r*)-6'-Bromo-4-etoxispiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'*H*)-ilidano]-2-metilpropano-2-sulfinamida

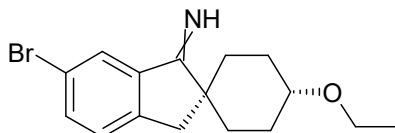


30

35

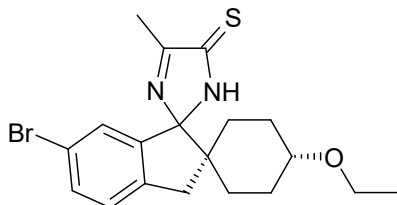
Se disolvieron 6'-bromo-4-etoxispiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'*H*)-ona (Intermediario 80, 3.7 g, 11.4 mmol, como un 2:1 mezcla de isómeros), 2-metilpropano-2-sulfinamida (2.77 g, 22.9 mmol) y etóxido de titanio (8.26 mL, 40.1 mmol) en 2-Me THF (30 mL) y calentó a reflujo durante 48 h. La reacción se dejó enfriar. Se agregaron EtOAc (100 mL) y NaHCO_3 (ac. Sat, 30 mL) bajo agitación. La mezcla se dejó reposar durante 1 h. La fase orgánica se recogió por filtración, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (dos veces) utilizando 0 - 20% de EtOAc en *n*-heptano proporcionó el compuesto del título (1.48 g, 30% de rendimiento): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10 (t, 3 H) 1.24 (s, 9 H) 1.30 (m, 2 H) 1.44 - 1.57 (m, 2 H) 1.66 (br. s, 2 H) 1.99 (d, 2 H) 3.01 (s, 2 H) 3.23 - 3.32 (m, 1 H) 3.48 (q, 2 H) 7.48 (d, 1 H) 7.78 (d, 1 H) 8.53 (br. s, 1 H); MS (ES+) m/z 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



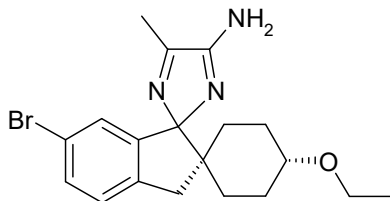
- Se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano) (12.7 mL, 50.9 mmol) a una solución de N-((1*r*,4*r*)-5'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-3'(1*H*)-ilidano)-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 130 Etapa 1, 2.17 g, 5.09 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (25 mL) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 90 min. Se formó un precipitado blanco. Se agregó Et₂O (30 mL) y el sólido se filtró y se lavó con Et₂O (10 mL). El sólido se repartió entre DCM (20 mL) y NaHCO₃ sat. ac. (20 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto (1.2 g, 73% de rendimiento) se utilizó directamente en la siguiente etapa: MS (EI) *m/z* 322 M⁺.

Etapa 3: (1*r*,4*r*)-6'-Bromo-4-etoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"(3'*H*)-tiona



- Se disolvieron (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-etoxispiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'*H*)-imina (Ejemplo 130 Etapa 2, 1.2 g, 3.72 mmol) y 2-oxobutanotioamida (Intermediario 2, 1.15 g, 11.2 mmol) en MeOH (80 mL) y se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se concentró y el producto obtenido se utilizó como tal en la siguiente etapa: MS (ES⁺) *m/z* 407 [M+H]⁺.

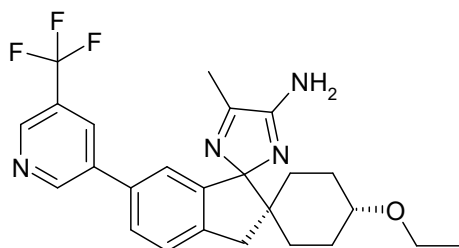
Etapa 4: (1*r*,4*r*)-6'-Bromo-4-etoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina



- Se disolvió (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-etoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"(3'*H*)-tione (Ejemplo 130 Etapa 3) en amoníaco (7 M en MeOH) (18 mL, 126 mmol) y se colocó en un recipiente de microondas. Se tapó el recipiente y la reacción se calentó a 120 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en amoníaco (7 M en MeOH) (18 mL, 126 mmol) y calentó una vez más a 120 °C durante 30 min en un reactor de microondas. Este procedimiento (concentración, adición de amoníaco y calentamiento) se repitió 3 veces más. Después de la evaporación del disolvente el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida utilizando 0 - 7% de MeOH (que contenía NH₃) en DCM como eluyente seguido de purificación mediante cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 41% de rendimiento en dos etapas): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.87 - 0.98 (m, 1 H), 1.06 (t, 3 H), 1.11 - 1.32 (m, 2 H), 1.35 - 1.48 (m, 3 H), 1.78 (dt, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.90 (d, 1 H), 2.97 - 3.08 (m, 2 H), 3.39 (q, 2 H), 6.58 (br. s, 2 H), 6.64 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.34 (dd, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 390 [M+H]⁺.

Ejemplo 131

(1*r*,4*r*)-4-etoxi-5"-metil-6'-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina

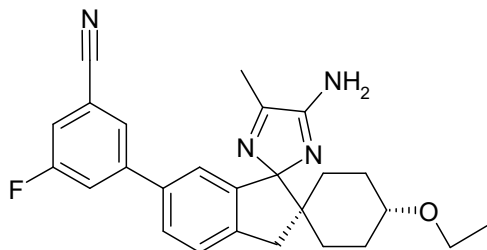


- Se disolvió (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-etoxi-5"-metil-3'*H*-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 130, 100 mg, 0.26 mmol) en 2-Me THF (5 mL) y ácido 5-(trifluorometil)piridin-3-ilborónico (73.4 mg, 0.38 mmol) se agregó a la solución anterior seguido de K₂CO₃ (2.0M ac., 0.384 mL, 0.77 mmol). Posteriormente, se agregaron tetracloropaladato de sodio(II) (10.5 mg, 0.04 mmol) y sulfonato de 3-(di-terc-butilfosfonio)propano (19 mg, 0.07 mmol), se cerró el sistema (recipiente para MW) y se colocó en el reactor de microondas durante 30 min a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa, lo que proporcionó 25 mg (21% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 0.97 (td, 1 H), 1.07 (t, 3 H), 1.14 - 1.34 (m, 2 H), 1.37 - 1.51 (m, 3 H), 1.81 (dt, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.96 - 3.18 (m, 3 H), 3.41 (q, 2 H), 6.55 (br. s, 2 H), 6.93 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 9.05 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 457 [M+H]⁺.

Ejemplo 132

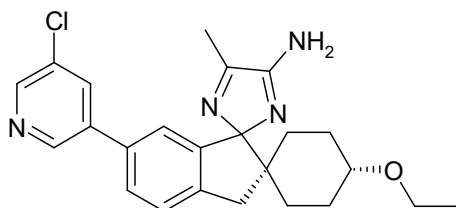
5 3-[(1*r*,4*r*)-4"-amino-4-etoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-fluorobenzonitrilo



El compuesto del título (9 mg, 9% de rendimiento) se preparó utilizando el método que se describe en el Ejemplo 131 a partir de (1*r*,4*r*)-6'-Bromo-4-etoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 130, 0.86 mg, 0.22 mmol) y ácido 3-ciano-5-fluorofenilborónico (44 mg, 0.26 mmol): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.91 (m, 1 H), 1.00 (t, 3 H), 1.06 - 1.27 (m, 2 H), 1.27 - 1.43 (m, 3 H), 1.67 - 1.82 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.88 - 3.07 (m, 3 H), 3.34 (q, 2 H), 6.46 (s, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.65 - 7.80 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 431 [M+H]⁺.

Ejemplo 133

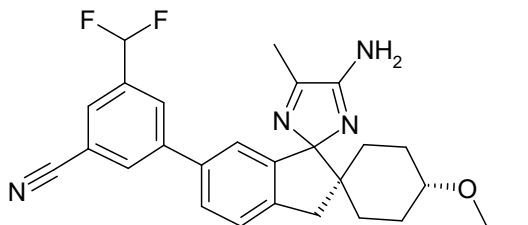
15 (1*r*,4*r*)-6'-(5-cloropiridin-3-il)-4-etoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina



El compuesto del título (34 mg, 36% de rendimiento) se preparó utilizando el método que se describe en el Ejemplo 26a a partir de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-etoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 130, 88 mg, 0.23 mmol) y ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico (53.2 mg, 0.34 mmol), con la excepción de que el tiempo de reacción fue 30 min y que el producto se purificó mediante cromatografía preparativa: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.97 (td, 1 H), 1.06 (t, 3 H), 1.13 - 1.32 (m, 2 H), 1.35 - 1.49 (m, 3 H), 1.74 - 1.86 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.96 - 3.14 (m, 3 H), 3.40 (q, 2 H), 6.53 (br. s, 2 H), 6.87 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.57 (dd, 1 H), 8.08 (t, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.70 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 423 [M+H]⁺.

Ejemplo 134

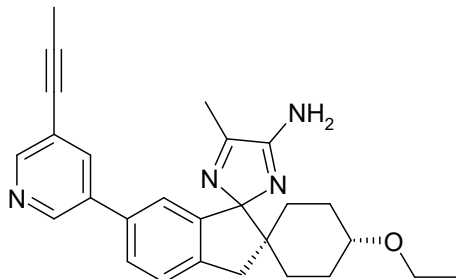
25 3-[(1*r*,4*r*)-4"-Amino-4-etoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-6'-il]-5-(difluorometil)benzonitrilo



El compuesto del título (50 mg, 48% de rendimiento) se preparó utilizando el método que se describe en el Ejemplo 26a a partir de (1*r*,4*r*)-6'-bromo-4-etoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 130, 88 mg, 0.23 mmol) y 3-(difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 56, 88 mg, 0.23 mmol), con la excepción de que la reacción se calentó durante 30 min y que el producto se purificó mediante cromatografía preparativa: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.96 (m, 1 H), 1.07 (t, 3 H), 1.14 - 1.33 (m, 2 H), 1.40 - 1.50 (m, 3 H), 1.80 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.96 - 3.14 (m, 3 H), 3.41 (q, 2 H), 6.55 (br. s, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 8.01 (d, 2 H), 8.22 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 463 [M+H]⁺.

Ejemplo 135

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



- 5 El compuesto del título (50 mg, 40% de rendimiento) se preparó como se describe en el Ejemplo 26a a partir de (1r,4r)-6'-bromo-4-etoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4"-amina (Ejemplo 130, 113 mg, 0.29 mmol) y ácido 5-(prop-1-inil)piridin-3-ilborónico (Intermediario 15, 56 mg, 0.35 mmol), con la excepción de que la reacción se calentó durante 30 min y el producto se purificó mediante cromatografía preparativa: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.97 (td, 1 H), 1.06 (t, 3 H), 1.13 - 1.33 (m, 2 H), 1.35 - 1.51 (m, 3 H), 1.80 (dd, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.94 - 3.13 (m, 3 H), 3.41 (q, 2 H), 6.53 (br. s., 2 H), 6.83 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.67 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 427 [M+H]⁺.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

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

Ensayo TR-FRET

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

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

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

Ensayo de TR-FRET diluido

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

Ensayo de liberación de sAPPβ

- 40 Las células SH-SY5Y se cultivaron en DMEM /F-12 con Glutamax, 10% de FCS y 1% de non-aminoácidos esenciales y crioconservaron y almacenaron a -140 °C a una concentración de 7.5-9.5x10⁶ células por recipiente. Se descongelaron las células y se sembraron a una concentración de aproximadamente 10000 células/pocillo en DMEM /F-12 con Glutamax, 10% de FCS y 1% de aminoácidos no esenciales a una placa tratada con tejido 384-pocillo, 100µL células suspendidas/pocillo. Las placas de células se incubaron durante 7-24 h a 37 °C, 5% de CO₂. Se retiró el medio celular, seguido de la adición de 30 µL de compuesto diluido en DMEM /F-12 con Glutamax, 10% de FCS, 1% de aminoácidos no esenciales y 1% de PeSt a una concentración final de 1% de DMSO. Los compuestos se incubaron con las células durante 17 h (durante la noche) a 37 °C, 5% de CO₂. Se utilizaron placas de descubrimiento en meso escala (MSD)

para detectar la liberación de sAPP β . Las placas de MSD sAPP β se bloquearon en un 1% de BSA en tampón de lavado Tris (40 μ L/pocillo) durante 1 h en un agitador a temperatura ambiente y se lavaron 1 vez en tampón de lavado Tris (40 μ L/pocillo). Se transfirieron 20 μ L de medio a las microplacas MSD sAPP β prebloqueadas y lavadas y se utilizaron placas celulares en ensayo de ATP para medir la citotoxicidad. Las placas MSD se incubaron con agitación a temperatura ambiente durante 2 h y se descartaron los medios. Se agregaron 10 μ L de anticuerpo de detección (1 nM) por pocillo seguido de incubación con agitación a temperatura ambiente durante 2 h y se descartaron. Se agregaron 40 μ L de tampón de Read por pocillo y las placas se leyeron en un SECTOR Imager.

Ensayo de ATP

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

Resultados

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

Tabla 2.

Ejemplo	IC ₅₀ en ensayo TR-FRET (nM)	IC ₅₀ en ensayo de liberación de sAPP β (nM)	Ejemplo	IC ₅₀ en ensayo TR-FRET (nM)	IC ₅₀ en ensayo de liberación de sAPP β (nM)
1	157	587	2	743	941
3	1700	2880	4	3200	-
5	3640	-	6	4250	-
7	6710	-	8	16300	-
9	1680	2450	10	6850	-
11	1980	-	12	1800	-
13a	1300	501	13c	1890	463
13d	112	239	13e	22 ^a	106
13f	6460	-	13i	560	160
15	112	46			
19 isómero 1	53 ^a	18	19 isómero 2	10300	
19 isómero 3	3330		19 isómero 4	16600	
20a	2.2 ^a	0.28	20a isómero 1	0.57 ^a	0.10
20a isómero 2	7720	-	20b	2.3 ^a	0.78
20c	5.2 ^a	1.7	20d	1.6 ^a	0.72
20d isómero 1	0.63 ^a	0.26	20e	2.3 ^a	0.67

ES 2 780 928 T3

20e isómero 1	1.1 ^a	0.57	20f	5.5 ^a	3.3
20g	7.1 ^a	2.6	20h	15 ^a	7.1
20g isómero 1	2.5 ^a	1.8			
20h isómero 1	1910	277	20h isómero 2	21	5.0
20i	4.8 ^a	4.6	20i isómero 1	14500	
20i isómero 2	2.2 ^a	2.3	20j	47	91
20k	34 ^a	8.6	20n	17 ^a	3.7
20o	28 ^a	9.2	20q	20 ^a	3.8
20t	20	0.56	20t isómero 1	0.89 ^a	0.36
20t isómero 2	8360	-	20u	22	0.63
20v	25	1.2			
20w	18 ^a	5.7	20x	121	29
20y	4.9 ^a	1.2	20z	1.4 ^a	5.2
20aa	1.6 ^a	0.72	25	7530	-
26a	100	53	26c	145	140
27	1760	399	28c	53	109
28d	408	89			
28h	7.3 ^a	18	29	674	848
30b	5.3 ^a	284	30d	5.2 ^a	97
30e	1.4 ^a	2.2	46a isómero 1	124	419
46a isómero 2	91	125	46b isómero 1	180	426
46b isómero 2	147	185	47 isómero 1	inactivo	-
47 isómero 2	1030	657	47 isómero 3	inactivo	-
47 isómero 4	65300	-	47 isómero 5	19800	-
47 isómero 6	1380	-	47 isómero 7	inactivo	-
47 isómero 8	8100	-	48 isómero 1	0.7 ^a	20

ES 2 780 928 T3

48 isómero 2	2030	-	48 isómero 3	7040	
48 isómero 4	803	689	48 isómero 5	35700	-
48 isómero 6	2570	-	48 isómero 7	10 ^a	191
48 isómero 8	14 ^a	204	49 mezcla isomérica 1	10.000	-
49 mezcla isomérica 2	inactivo	-	50 mezcla isomérica 1	100	597
50 mezcla isomérica 2	5 ^a	17	51	75600	-
52	325	91	53	62	21
54	6610	-	55	284	118
56	31	24	57 isómero 1	19 ^a	19
57 isómero 2	27600	-			
58	523	219	59	2610	-
60	12 ^a	8.7	61	5.9 ^a	3.1
62	19 ^a	8.6	63	89	29
64	401	125	65	5.7 ^a	3.4
66 isómero 1	2.9 ^a	1.6	66 isómero 2	16300	-
67	2.0 ^a	0.81	68 isómero 1	1.2 ^a	0.38
68 isómero 2	9970	-	69	21 ^a	10
70	18 ^a	13	71 isómero 1	7.4 ^a	5.2
71 isómero 2	6720	763			
72	2.3 ^a	0.76	73	1.3 ^a	1.0
74	2.6 ^a	2.1	75	5.7 ^a	2.1
76 isómero 1	3.4 ^a	1.2	76 isómero 2	636	-
77	16300	-	78	101 ^a	56
79	188	171	80	22 ^a	13
81	23	20	82	66	36
83	21	2.9	84	2.1 ^a	0.99

ES 2 780 928 T3

85	3.1 ^a	0.80	86	1.5 ^a	1.1
87	2.2 ^a	0.93	88	2.8 ^a	4.8
89	3.3 ^a	1.7	90	13 ^a	14
91	2.2 ^a	0.62	92 isómero 1	0.84 ^a	0.27
92 isómero 2	5870	-	93	1.8 ^a	0.56
94 isómero 1	0.7 ^a	0.17	94 isómero 2	4950	-
95	5.3 ^a	3.6	96	6.1 ^a	3.5
97 isómero 1	3.1 ^a	1.4	97 isómero 2	15400	-
98	1.5 ^a	0.82	99	3.9 ^a	5.7
100	0.72 ^a	0.59	101	19.8	6.3
102	3.3 ^a	2.5	103	34	14
104	64	34	105	22	9.7
106	1.0 ^a	1.1	107	21	7.9
108	1.3 ^a	1.8	109	21	28
110	24	4.0	111	51	31
112	22	2.0	113	24	1.6
114	1.2 ^a	0.14	115	632	293
116	26	12	117	163	47
118	23	2.8	119	23	0.97
120	27	3.1	121	37	10
122	25	0.30	123	189	135
124	19300	6950	125	20	0.50
126	20	1.4	127	34	5.1
128	2610	-	129	748	417
130	842	148	131	44	24
132	21	17	133	25	5.5
134	28	7.7	135	22	0.85

^a IC₅₀ del ensayo FRET diluido.

Determinación de la estructura de cristal de rayos X de los compuestos ejemplares cocrystalizados con la proteína BACE1

Expresión, purificación y cristalización de proteína

Se clonó, expresó, replegó, activó y purificó BACE humana, CID1328 14-453, de conformidad con los protocolos publicados previamente (Patel, S., Vuillard, L., Cleasby, A., Murray, C.W., Yon, J. J Mol Biol 2004, 343, 407). El tampón proteico se intercambió en 20 mM de Tris pH 8.5, 150 mM de NaCl y se concentró a 3.5 mg/mL. La proteína concentrada se mezcló 1:1 con una solución de 11% de PEG6k, 100 mM de acetato de Na pH 5.0 a temperatura ambiente y se cristalizó utilizando técnicas de difusión de vapor en combinación con el sembrado. Los cristales se empaparon en 10 mM de un compuesto ejemplar, 10% de DMSO, 18% de PEG6000, 90 mM de acetato de Na a pH 4.85, 18 mM de Tris a pH 8.5 y 135 mM de NaCl durante 24 horas y liofilizó en nitrógeno líquido utilizando un 20% de glicerol como crioprotector.

Reunión y refinación de datos

Se reunieron datos de difracción de rayos X del ejemplo 48, isómero 1, ejemplo 48, isómero 7 o ejemplo 48, isómero 8, reunieron cristales empapados en las líneas de rayos ID23-1 y ID29 de European Synchrotron Radiation Facility, Grenoble, Francia, a resoluciones entre 1.35-1.45 Å. Los datos del compuesto del isómero 1 del ejemplo 20d se reunieron en un ánodo rotatorio Rigaku FR-E+ SuperBright y una placa de imagen HTC a una resolución de 1.80 Å. Todos los datos se indexaron e integraron con MOSFLM (Leslie, A.G.W. Joint CCP4+ESF-EAMCB Newsletter on Protein Crystallography 1992, 26, 27) y proyectaron en escala con SCALA (Collaborative Computational Project 4, 1994) en el grupo espacial P212121, con dimensiones celulares de aproximadamente [48,76,105], que proporciona un coeficiente Matthews de 2.2 Å³/Da con un monómero por unidad asimétrica. Las estructuras del ejemplo 48, isómero 1, ejemplo 48, isómero 7, y ejemplo 48, isómero 8, se determinaron mediante la refinación de cuerpo rígido de una estructura BACE-1 previamente determinada basada en la estructura 1FKN publicada (Hong, L., Koelsch, G., Lin, X., Wu, S., Terzyan, S., Ghosh, A.K., Zhang, X.C., Tang, J. Science 2000, 290, 5489, 150-153) utilizando Refmac5 (Murshudov, G.N., Vagin, A.A., Dodson, E. J. Acta Crystallogr., Sect. D 1997, 53, 240). Los modelos iniciales se refinaron adicionalmente mediante ciclos alternativos de reconstrucción de modelos en Coot (Emsley, P., Cowtan, K. Acta Crystallogr., Sect. D 2004, 60, 2126) y refinación en Refmac5 y AutoBuster (Bricogne, G., Blanc, E., Brandl, M., Flensburg, C., Keller, P., Paciorek, W., Roversi, P., Sharff, A., Smart, O., Vonnrhein, C., Womack, T. Global Phasing Ltd, Cambridge, UK 2010). La fuerte densidad 5-15 sigma Fo-Fc en las inmediaciones del sitio activo BACE indicó la ubicación del compuesto unido. Las limitaciones para los isómeros del ejemplo 48 se generaron mediante Writedict (Wlodek S., Skillman A.G., Nicholls A., Acta Crystallogr., Sect. D 2006, 62, 741-749) y utilizaron con Flynn (Wlodek S., Skillman A.G., Nicholls A., Acta Crystallogr., Sect. D 2006, 62, 741-749) para determinar la configuración absoluta del compuesto de interés basada en los mapas de omisión refinados. La refinación final de los complejos de BACE-inhibidor se llevó a cabo en Refmac5 y AutoBuster. Los mapas 2Fo-Fc resultantes del ejemplo 20d, isómero 1, ejemplo 48, isómero 1, ejemplo 48, isómero 7, y ejemplo 48, isómero 8, pueden apreciarse en las figuras 1-4. La totalidad de los datos reunidos y las estadísticas de refinación pueden encontrarse en la Tabla 3.

Tabla 3. Reunión de datos y estadísticas de refinación

	Ejemplo 20d, isómero 1	Ejemplo 48, isómero 1	Ejemplo 48, isómero 8	Ejemplo 48, isómero 7
Reunión de datos				
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensiones cel. (Å)	47.8, 76.7, 104.8	47.9, 76.2, 104.7	47.9, 75.9, 104.5	48.6, 74, 104.6
Resolución (Å)	1.80 - 35.58	1.40 - 38.1	1.45 - 34.82	1.35 - 34.92
R _{fusión}	0.047 (0.452)	0.057 (0.769)	0.107 (1.502)	0.088 (1.128)
<I / σI>	14.1 (2.3)	11.7 (1.2)	8.6 (1.2)	7.1 (1.0)
Completud (%)	93.6(83.4)	98.8(89.5)	100 (100)	98.9(96.5)
Redundancia	3.8 (3.9)	3.7 (2.7)	4.6 (4.5)	3.7 (3.2)
Refinación				
Resolución (Å)	1.80 - 30.0	1.40 - 30.0	1.45 - 30.0	1.35 - 25.0
Reflexiones medidas	129173	281786	318526	303172

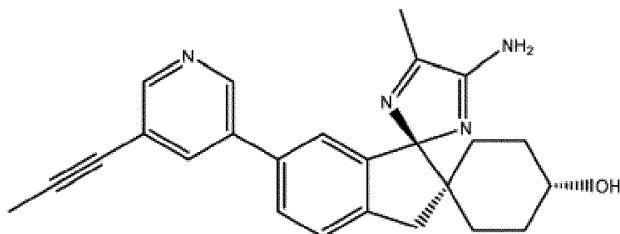
ES 2 780 928 T3

Reflexiones únicas	33553	75301	68326	82658
$R_{\text{trabajo}} / R_{\text{libre}}$	0.193 / 0.235	0.189 / 0.216	0.200 / 0.231	0.192 / 0.218
No. átomos				
Proteína	3014	3064	2978	3017
Agua	183	310	318	313
Ligando	31	29	29	29
Factores B medios				
Proteína ($\text{\AA}^2$)	29.6	18.9	18.5	16.3
Agua ($\text{\AA}^2$)	35.1	29.2	28.5	26.6
Ligando ($\text{\AA}^2$)	22.7	16.0	16.1	16.4
Valores atípicos de Ramachandran (%)	0.97	1.69	1.64	0.96
Desvíps r.m.s				
Largos de unión ($\text{\AA}$)	0.012	0.015	0.016	0.016
Ángulos de unión ($^\circ$)	1.58	1.62	1.66	1.69

¹ Los valores entre paréntesis se refieren al conjunto de alta resolución.

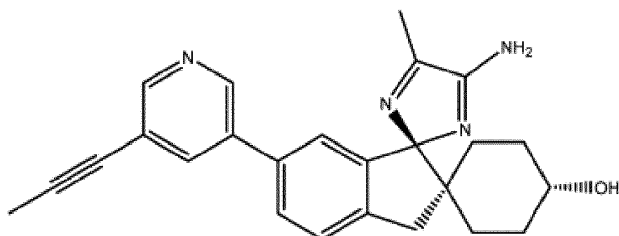
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es (1r,1'R,4R)-4"-amino-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro- [ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4-ol



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que es (1r,1'R,4R)-4"-amino-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1',2"-imidazol]-4-ol:



10 3. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en asociación con al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para el uso como un medicamento.

15 5. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, para uso en método para tratar o prevenir una patología relacionada con A β que es: síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con el deterioro cognitivo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), mal de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con el mal de Alzheimer, neurodegeneración asociada con el mal de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con el mal de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

6. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para uso de conformidad con la reivindicación 5 donde dicha patología relacionada co A β es el mal de Alzheimer.

25 7. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, para uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6 donde dicho uso es en combinación con al menos un agente de mejora cognitiva, un agente de mejora de la memoria o un inhibidor de la colina esterasa.

FIG. 1A

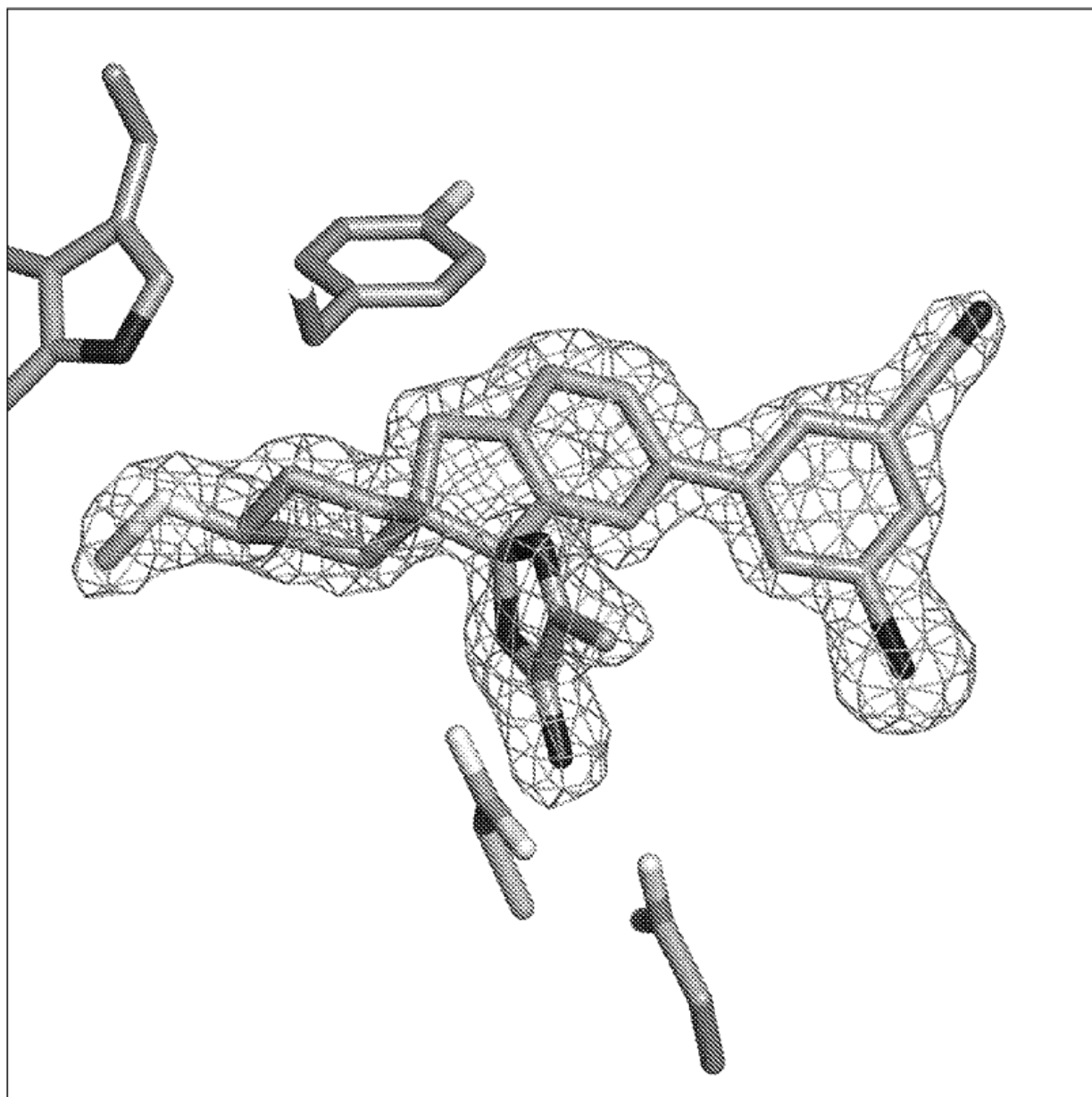


FIG. 1B

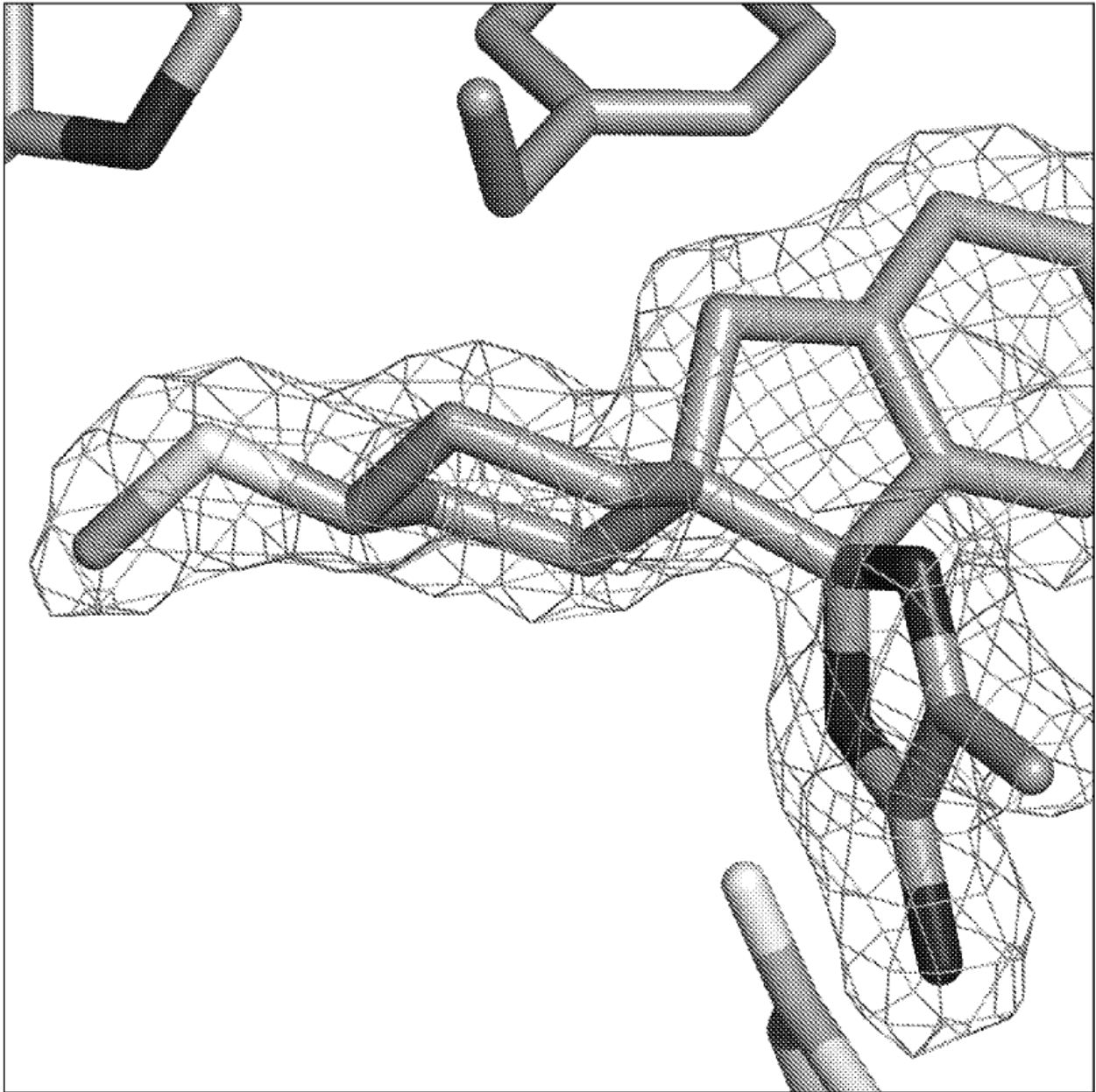


FIG. 2A

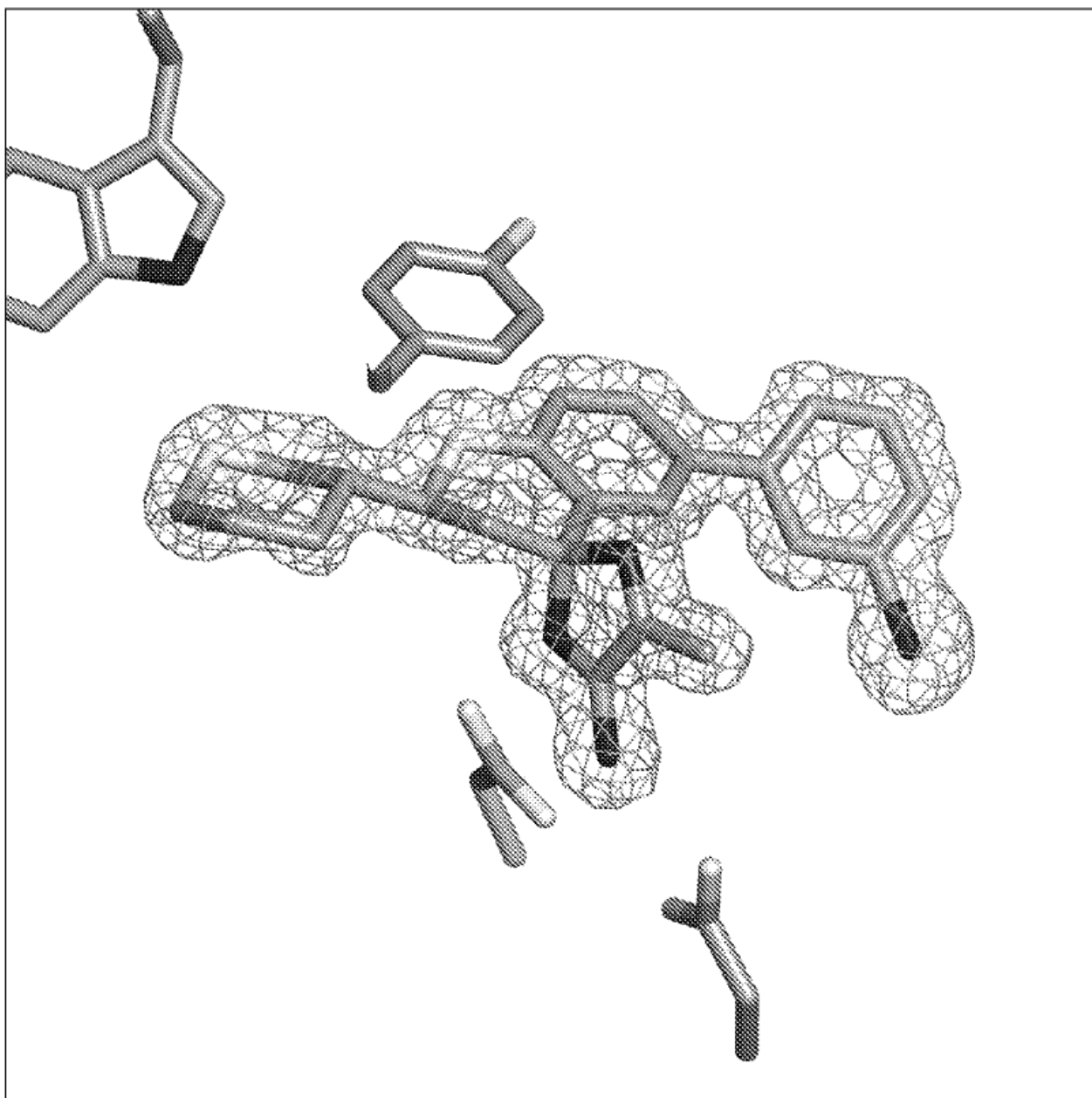


FIG. 2B

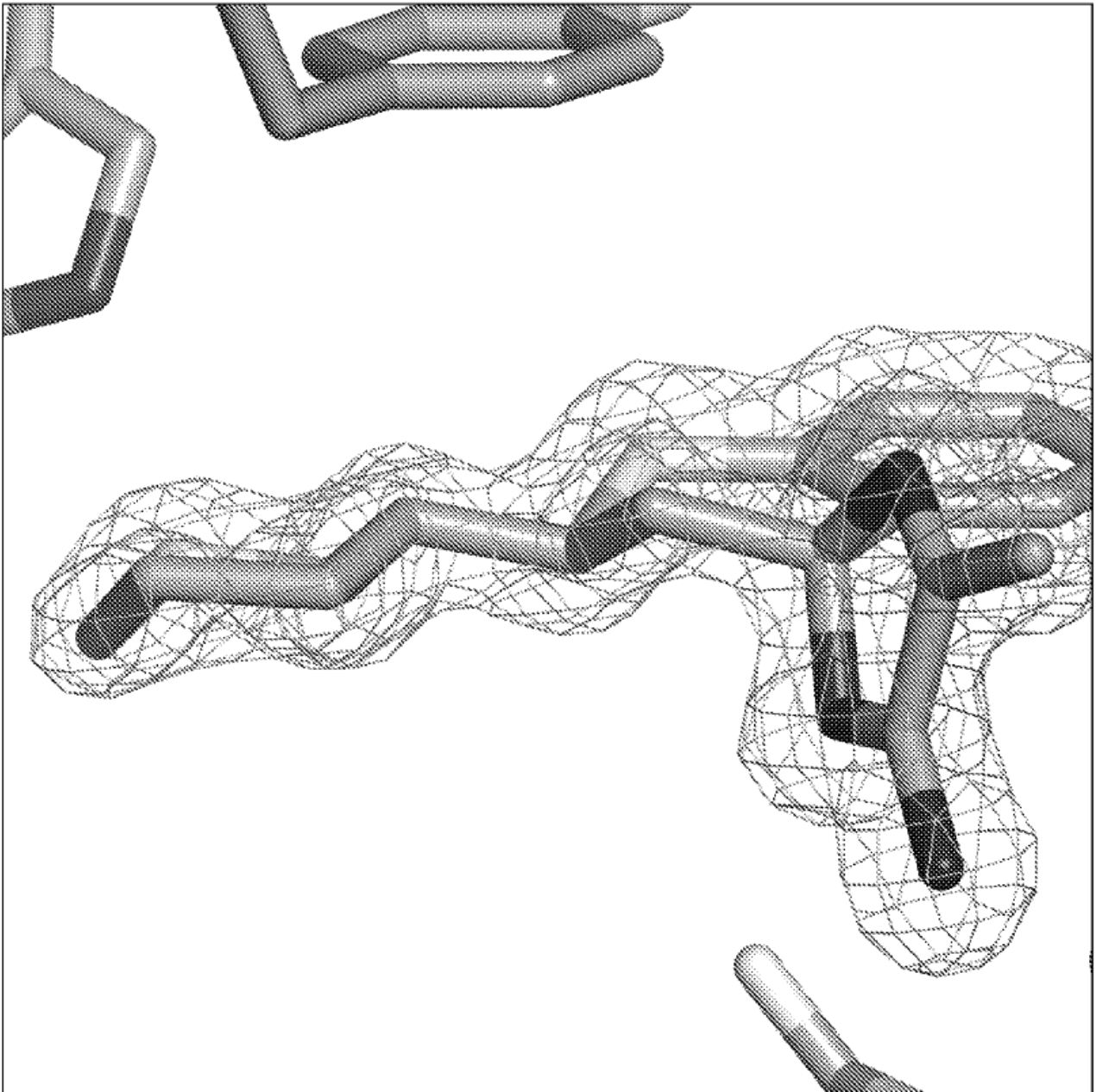


FIG. 3A

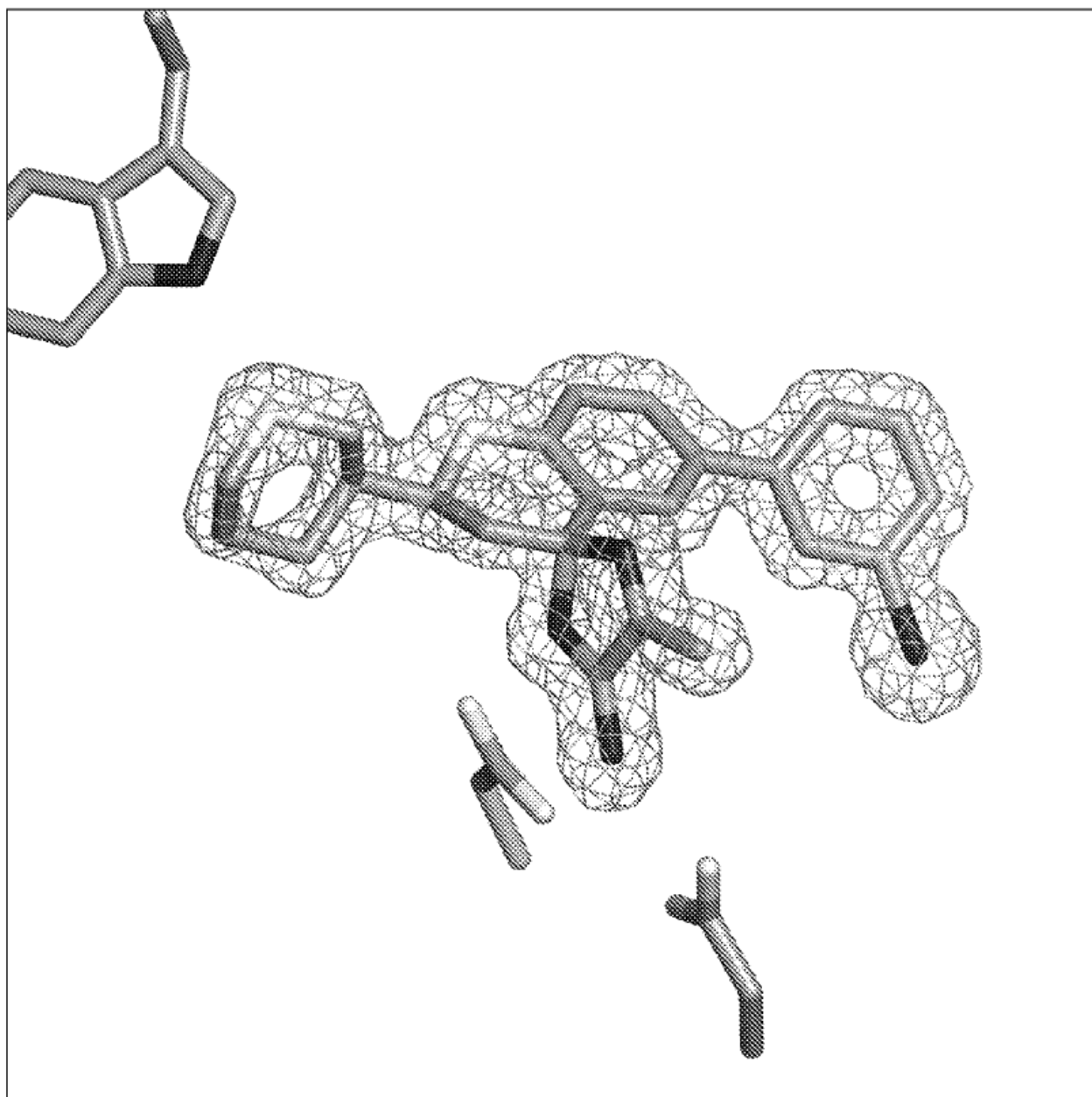


FIG. 3B

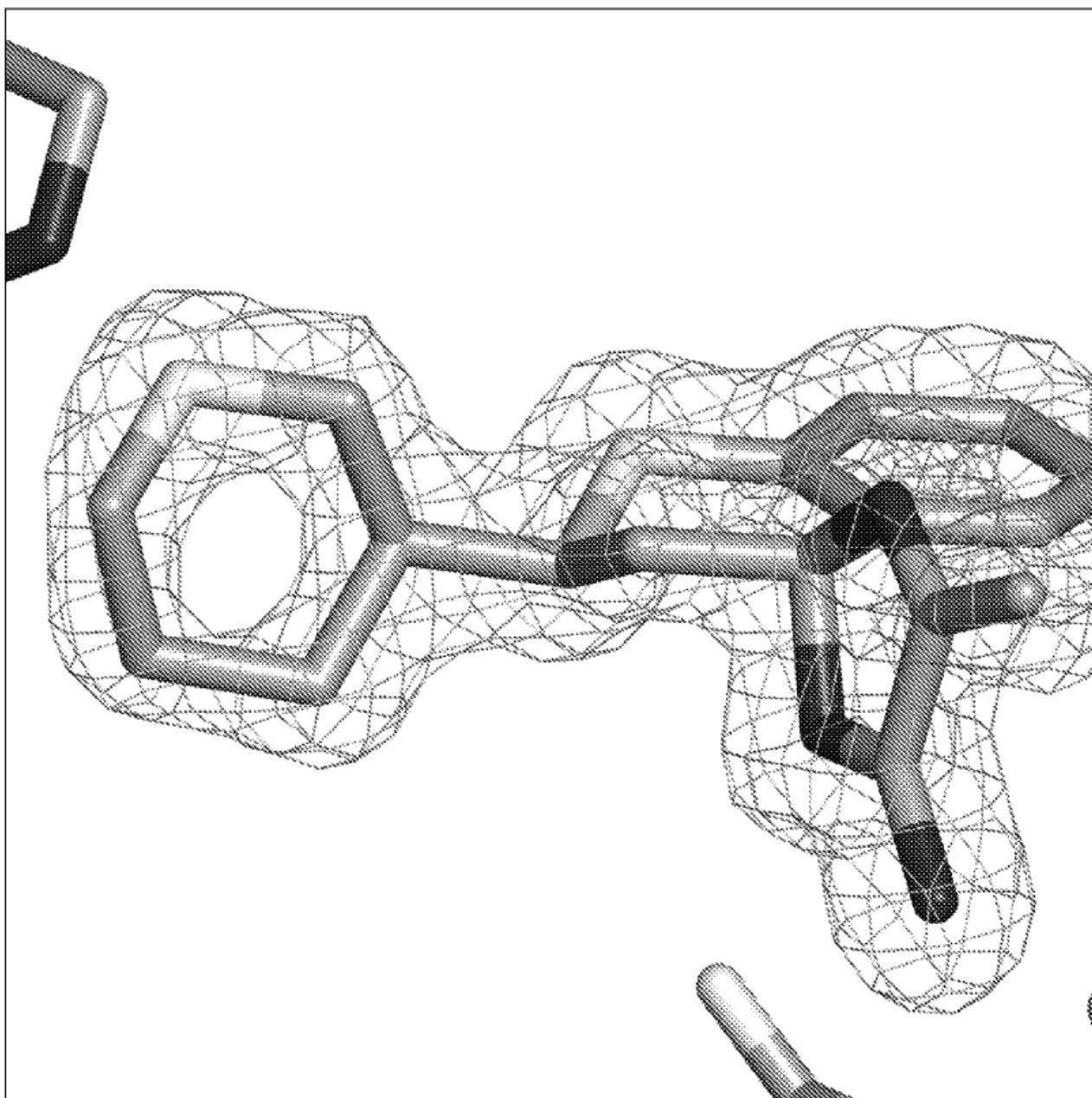


FIG. 4A

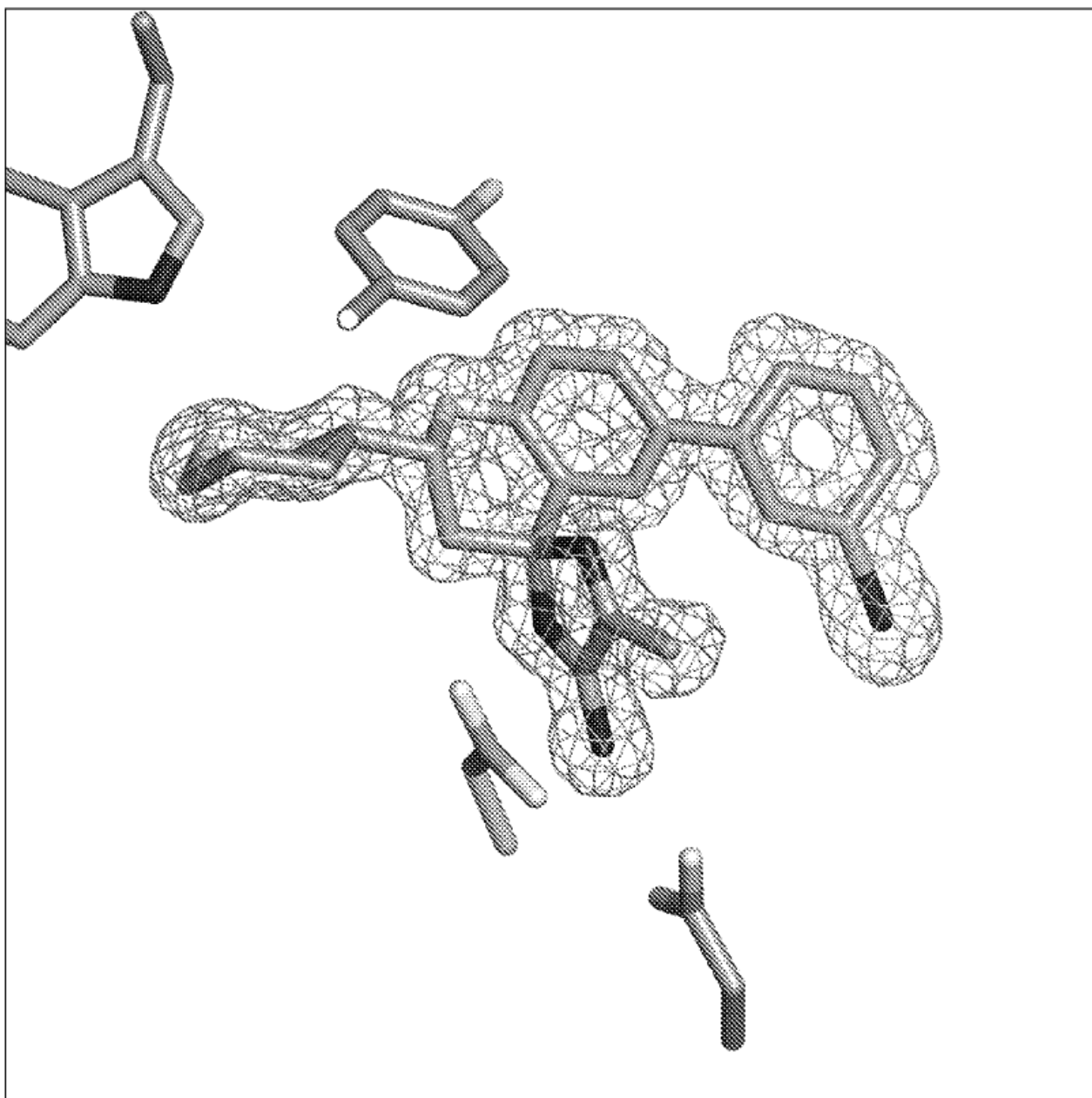


FIG. 4B

