

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 871 911**

51 Int. Cl.:

C07D 495/20 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2018** **PCT/US2018/019920**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2018** **WO18160550**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2018** **E 18710653 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.04.2021** **EP 3589638**

54 Título: **Compuestos útiles para inhibir ROR-gamma-t**

30 Prioridad:

02.03.2017 US 201762466117 P

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

02.11.2021

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**CLARKE, CHRISTIAN ALEXANDER;
LUGAR III, CHARLES WILLIS;
MORPHY, JOHN RICHARD;
RICHARDSON, TIMOTHY IVO;
RUDYK, HELENE;
SAPMAZ, SELMA;
STITES, RYAN EDWARD y
VAUGHT, GRANT MATHEWS**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 871 911 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 útiles para inhibir ROR-gamma-t.

La presente invención se refiere a compuestos útiles para inhibir el receptor huérfano relacionado con ácido retinoico de gamma-t (ROR γ t), composiciones farmacéuticas y procedimientos para tratar enfermedades relacionadas con la actividad de ROR γ .

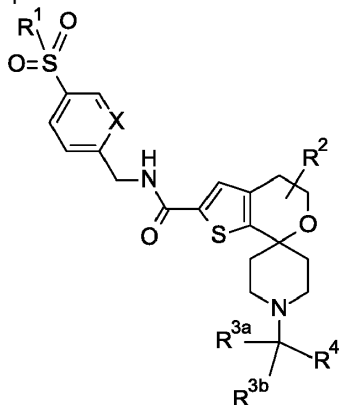
Los receptores huérfanos relacionados con los receptores de ácido retinoico (RRO) son miembros de la superfamilia de los receptores nucleares (NR) identificada como reguladores patológicos importantes en muchas enfermedades. La subfamilia ROR consiste en ROR α , ROR β y ROR γ . El gen humano y de ratón ROR γ genera dos isoformas, γ 1 y γ 2, esta última denominada más comúnmente γ t. La señalización de ROR γ t, a menudo en respuesta a la señalización de los receptores IL-23/IL-23, es necesaria para la diferenciación de las células T naive CD4⁺ en un subconjunto de células T designadas Th17, que son distintas de las células clásicas Th1 y Th2, y apoya su mantenimiento. Las células TH17 producen interleucina-17A (IL-17) e IL-17F. Además, las células Th17 producen una serie de otros factores conocidos para impulsar las respuestas inflamatorias, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6), GM-CSF, CXCL1 y CCL20. Las células NK y las células linfoides innatas, tales como las células similares al inductor de tejido linfoide (LTI), expresan los receptores IL-23 y ROR γ t y producen IL-17 en respuesta a la estimulación e IL-23. Existen pruebas sustanciales de que las células que responden a IL-23, ROR γ t y las células que expresan IL-17 están asociadas a enfermedades autoinmunes (IA), enfermedades inflamatorias y cáncer. Por lo tanto, la inhibición dirigida de la ROR γ t puede ser importante para reducir la patogénesis de esas enfermedades.

Las enfermedades AI son afecciones crónicas para las que actualmente no existe cura. El tratamiento de las enfermedades AI normalmente implica el intento de controlar el proceso de la enfermedad y disminuir los síntomas mediante la administración de medicamentos antiinflamatorios, analgésicos o inmunosupresores. Desafortunadamente, el uso de los medicamentos antiinflamatorios y analgésicos a veces es ineficaz y el uso de inmunosupresores conduce a menudo a efectos secundarios devastadores a largo plazo. Los efectos secundarios más significativos de los medicamentos inmunosupresores son un mayor riesgo de infección y un mayor riesgo de cáncer.

Se han identificado ligandos naturales y sintéticos a ROR γ t. En la literatura sobre enfermedades AI han aparecido informes sobre los inhibidores de moléculas pequeñas contra ROR γ t. Véase los documentos WO 2015/017335 y WO 2014/179564. Los documentos WO2015/101928 y WO2017/044410 revelan otros compuestos útiles para inhibir ROR-gamma-t. Sin embargo, la prevalencia de las enfermedades IA, junto con la ineficacia o los efectos secundarios devastadores de los tratamientos actuales, requieren que los pacientes tengan más opciones de tratamiento. La focalización de ROR γ t puede presentar una ventaja sobre las terapias actuales para enfermedades AI al maximizar el beneficio terapéutico dirigiéndose hacia las células inmunitarias patógenas y minimizando el riesgo de supresión de las defensas del huésped.

La presente invención proporciona compuestos novedosos que son inhibidores de ROR γ t. Estos nuevos compuestos podrían abordar la necesidad de un tratamiento potente y eficaz de la uveítis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Crohn, otras enfermedades inflamatorias intestinales, cáncer, psoriasis y espondiloartropatía seronegativa, tales como espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.

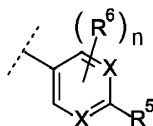
La presente invención proporciona un compuesto de fórmula



en la que

- n es 0, 1 o 2;
- X es independiente -N- o -CH-;
- R¹ es alquilo-C₁₋₃;
- R² es -H o -CH₃;

R^{3a} y R^{3b} son independientes -H, -CH₃ o -CH₂CH₃;
 R^4 es



o tiazolilo opcionalmente sustituido con -CF₃;

R^5 es halo, -CN, -CF₃, oxadiazolilo u oxadiazolilo sustituido opcionalmente con CH₃;

R_6 es -H, -OMe, halo, -CH₃ o -CF₃;

siempre que cuando n es 0, X es -N-, R^1 es -CH₂CH₃, R^2 es -CH₃ en la posición adyacente a -O-, R^{3a} y R^{3b} son -H y -CH₃, entonces R^5 no puede ser -CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación abarca un procedimiento para el tratamiento de la psoriasis en un paciente, que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la presente divulgación abarca un procedimiento para el tratamiento de espondiloartropatías seronegativas en un paciente, que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En dicha forma de realización, las espondiloartropatías seronegativas son espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante o artritis psoriásica.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra forma de realización, la composición comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una forma de realización adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de la psoriasis, que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra forma de realización adicional más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de las espondiloartropatías seronegativas, que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. En dicha forma de realización, las espondiloartropatías seronegativas son espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante o artritis psoriásica.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en terapia, en particular para el tratamiento de la psoriasis. además, la presente invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de la psoriasis. En un forma de realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, de o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia, en particular para el tratamiento de las espondiloartropatías seronegativas. Además, la presente invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de las espondiloartropatías seronegativas. En un forma de realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, de o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de espondiloartropatías seronegativas. En dichas forma de realización, las espondiloartropatías seronegativas son espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante o artritis psoriásica.

La presente invención también abarca productos intermedios y procesos útiles para la síntesis de un compuesto de la presente invención.

El término “que trata” (o “tratar” o “tratamiento”), tal como se usa en este documento, se refiere a restringir, ralentizar, detener o revertir la progresión o la gravedad de un síntoma, una afección o un trastorno existentes.

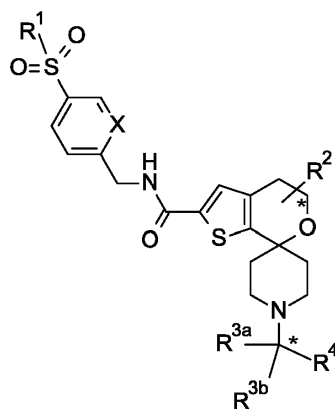
El término espondiloartropatía se refiere a una serie de enfermedades crónicas de las articulaciones que generalmente involucran la columna vertebral y las áreas donde los ligamentos y los tendones se unen al hueso. Las espondiloartropatías a veces también se denominan espondiloarthropatías o espondiloartritis.

El término “seronegativo” se refiere a una enfermedad que es negativa para el factor reumatoide.

Un compuesto de la presente invención puede reaccionar para formar sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use

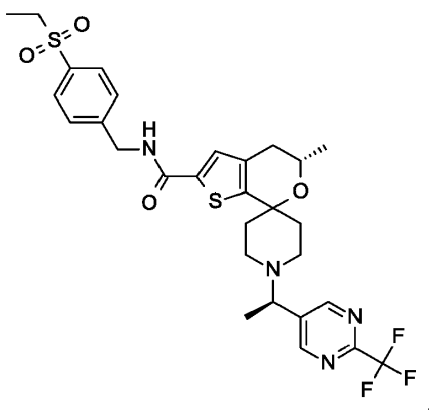
(Manual de sales farmacéuticas: Propiedades, Selección y Uso), 2ª edición revisada (Wiley-VCH, 2011); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts" (Sales farmacéuticas), Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, enero de 1977.

- 5 El experto en la materia apreciará que un compuesto de la invención, tal como se muestra en (i), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está compuesto por un núcleo que contiene al menos dos centros quirales, como se representa mediante * a continuación:



(I)

- 10 Aunque la presente invención contempla todos los enantiómeros individuales, así como las mezclas de los enantiómeros de dichos compuestos, incluyendo los racematos, los compuestos preferidos de la invención están representados por medio de (II) a continuación:

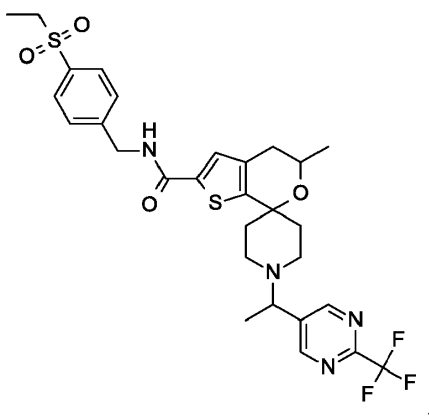


(II)

- 15 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 20 El experto en la materia también apreciará que las designaciones de Cahn-Ingold-Prelog (R) o (S) para todos los centros quirales variarán dependiendo de los patrones de sustitución del compuesto particular. Los enantiómeros o los diastereómeros individuales pueden prepararse a partir de reactivos quirales o mediante técnicas de síntesis estereoselectivas o estereoespecíficas. Alternativamente, los enantiómeros o los diastereómeros individuales pueden ser aislados de mezclas por medio de técnicas estándar de cromatografía o de cristalización quiral en cualquier punto conveniente de la síntesis de los compuestos de la invención. Los enantiómeros individuales de los compuestos de la invención son una forma de realización preferente de la invención.

- 30 Un compuesto de la presente invención se formula preferentemente como composiciones farmacéuticas administradas por varias rutas. Tales composiciones y procesos farmacéuticos para preparar lo mismo son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (La Ciencia y Práctica de la Farmacia) (A. Gennaro, et al., eds., 22ª ed., Pharmaceutical Press, 2012). Más particularmente preferente, es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula,

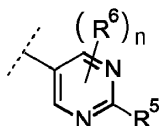


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Aunque todos los compuestos de la presente invención son inhibidores útiles de RORyt, son preferibles ciertas clases de compuestos. En los párrafos siguientes se describen dichas clases preferentes:

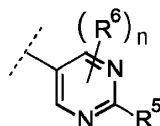
5

- a) R¹ es etilo;
- b) R¹ es metilo;
- c) R² es -CH₃;
- d) R² es -CH₃ en el carbono adyacente al oxígeno;
- e) R^{3a} y R^{3b} son independientes -H o -CH₃;
- f) R^{3a} y R^{3b} son -H y -H;
- g) R^{3a} y R^{3b} son -H y -CH₃;
- h) n es 0;
- i) n es 1;
- 15 j) R⁴ es



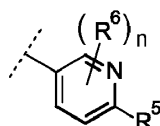
- en la que R⁵ es -CH₃ o -CF₃;
- k) R⁴ es

20



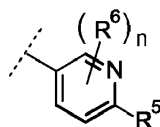
- en la que R⁵ es -CH₃ o -CF₃, n es 1, y R⁶ es -CH₃;
- l) R⁴ es

25

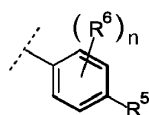


- en la que R⁵ es -CF₃;
- m) R⁴ es

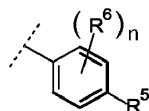
30



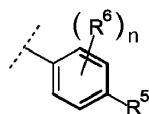
- en la que R⁵ es -CF₃, n es 1, y R⁶ es halo o -CH₃;
- n) R⁴ es



en la que R⁵ es halo, ciano, -CF₃, oxadiazolilo u oxadiazolilo substituidos opcionalmente con -CH₃;
o) R⁴ es

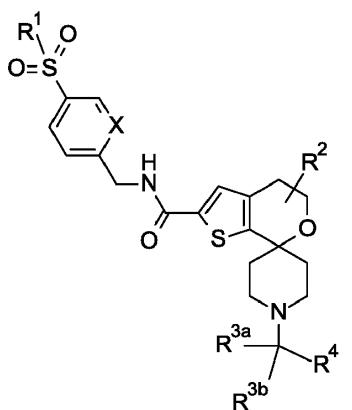


en la que R⁵ es halo, ciano, -CF₃, oxadiazolilo u oxadiazolilo substituidos opcionalmente con -CH₃, n es 1 y
R⁶ es -H, -OCH₃, halo, -CH₃, O -CF₃;
p) R⁴ es

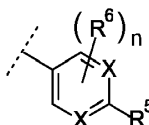


en la que R⁵ es halo, ciano, -CF₃, oxadiazolilo u oxadiazolilo substituidos opcionalmente con -CH₃, n es 2, y
R⁶ es -H, -OCH₃, halo, -CH₃, O -CF₃;
q) R⁴ es tiazolilo substituido opcionalmente con -CF₃;

Una forma de realización preferente de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula siguiente

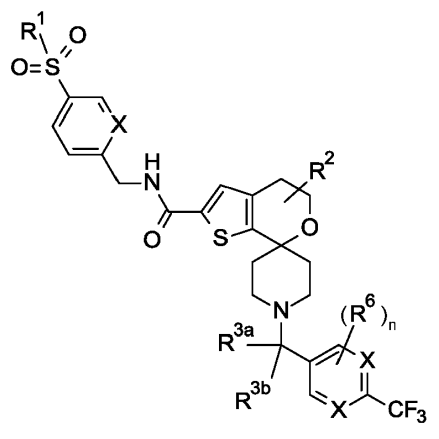


en la que
n es 0, 1 o 2;
X es independiente -N- o -CH-;
R¹ es alquilo -C₁₋₃;
R² es -H o -CH₃;
R^{3a} y R^{3b} son independientemente -H, -CH₃ o -CH₂CH₃;
R⁴ es



o tiazolilo opcionalmente substituido con -CF₃;
R⁵ es halo, -CN, -CF₃, oxadiazolilo u oxadiazolilo substituidos opcionalmente con CH₃;
R₆ es -H, -OMe, halo, -CH₃ o -CF₃;
siempre que cuando n es 0, X es -N-, R¹ es -CH₂CH₃, R² es -CH₃ en la posición adyacente a -O-, R^{3a} y R^{3b} son -H y -CH₃, entonces R⁵ no puede ser -CF₃;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra forma de realización preferente de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula siguiente,



en la que

n es 0 o 1;

X es independiente -N- o -CH-;

R¹ es -C₁₋₃ alquilo;

R² es -H o -CH₃;

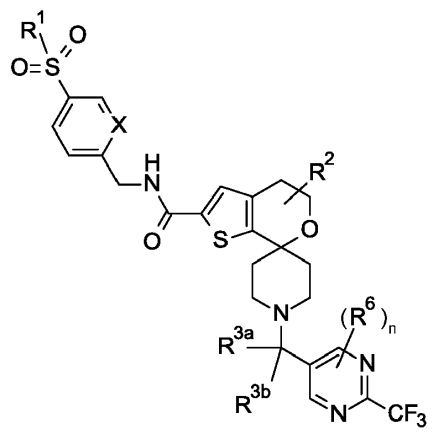
R^{3a} y R^{3b} son independientes -H, -CH₃ o -CH₂CH₃;

R₆ es halo o -CH₃;

siempre que si n es 0, X es -N-, -R¹ es -CH₂CH₃, R² es -CH₃ en la posición adyacente a -O- entonces R^{3a} y R^{3b} no pueden ser -H y -CH₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra forma de realización preferente de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula siguiente,



en la que

n es 0 o 1;

X es -N- o -CH-;

R¹ es alquilo-C₁₋₃;

R² es -H o -CH₃;

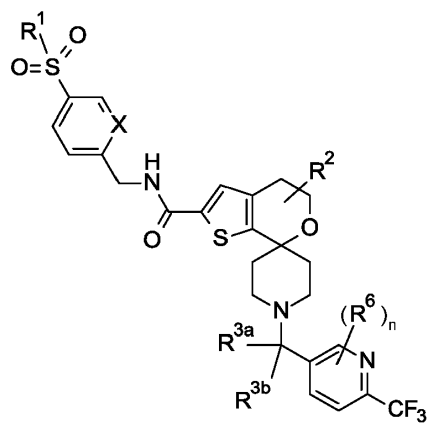
R^{3a} y R^{3b} son independientemente -H o -CH₃;

R₆ es -CH₃;

Si n es 0, X es -N-, -R¹ es -CH₂CH₃, R² es -CH₃ en la posición adyacente a -O- entonces R^{3a} y R^{3b} no pueden ser -H y -CH₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra forma de realización preferente de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula siguiente,

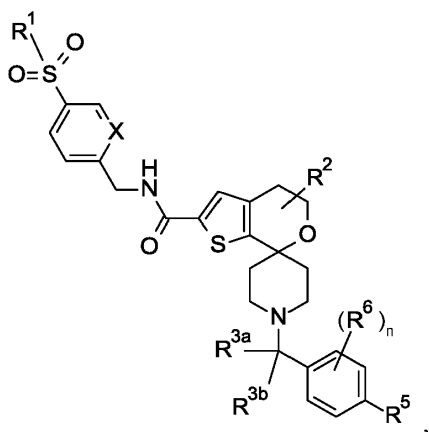


en la que

- n es 0 o 1;
- X es -N- o -CH-;
- R¹ es alquilo-C₁₋₃;
- R² es -H o -CH₃;
- R^{3a} y R^{3b} son independientes -H, -CH₃ o -CH₂CH₃;
- R₆ es halo o -CH₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra forma de realización preferente de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula siguiente,

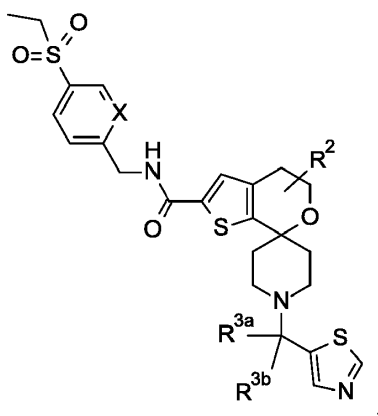


en la que

- n es 0, 1 o 2;
- X es -N- o -CH-;
- R¹ es -alquilo C₁₋₃;
- R² es -H o -CH₃;
- R^{3a} y R^{3b} son independientes -H o -CH₃;
- R⁵ es halo, -CN, -CF₃, oxadiazolilo u oxadiazolilo sustituido opcionalmente con CH₃;
- R₆ es -ome, halo, -CH₃ o -CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

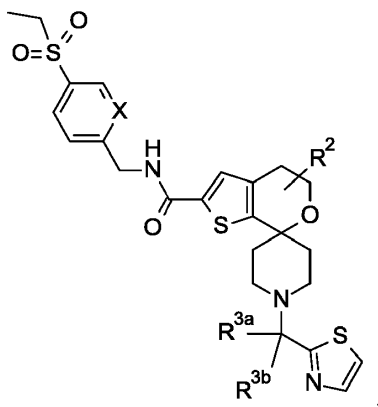
Otra forma de realización preferente de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula siguiente,



en la que

- 5 X es -N- o -CH-;
 R² es -H o -CH₃;
 R^{3a} y R^{3b} son independientes -H o -CH₃;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

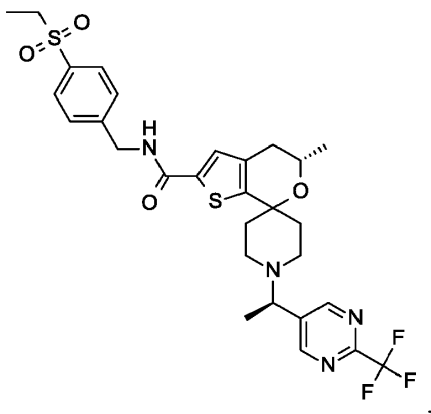
Otra forma de realización preferente de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula siguiente,



en la que

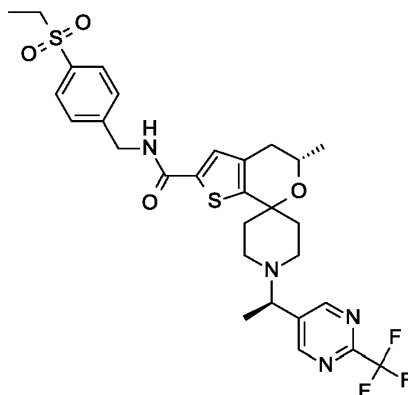
- 15 X es -N- o -CH-;
 R² es -H o -CH₃;
 R^{3a} y R^{3b} son independientes -H o -CH₃;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una forma de realización especialmente preferente de la presente invención se refiere al compuesto, (5'S)-N-[4-(etilsulfonyl)bencil]-5'-metil-1-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]-4',5'-dihidro[piperidin-4,7'-tienol[2-3-c]pirano]-2'-carboxamida

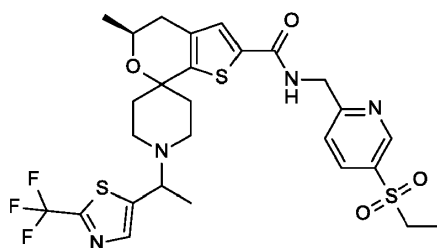


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra forma de realización especialmente preferente de la presente invención se refiere al compuesto,

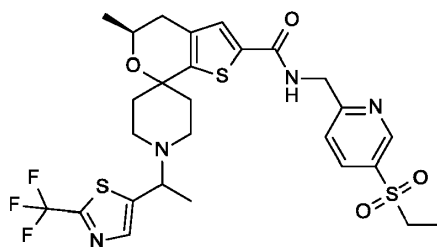


Otra forma de realización especialmente preferente de la presente invención se refiere al compuesto, (5'S)-N-[(5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-5'-metil-1-{1-[2-(trifluorometil)-1,3-thiazol-5-il]etil}-4',5'-hidroespiro]piridin-4,7-tieno[2,3-c]piran-]-2'-carboxamida



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra forma de realización especialmente preferente de la presente invención se refiere al compuesto,



Los compuestos de la presente invención son generalmente eficaces en una amplia gama de dosificación. Por ejemplo, las dosis por día están dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 1 g. En algunos casos, los niveles de dosis por debajo del límite inferior del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis más grandes manteniendo un perfil de beneficio/riesgo favorable, y por lo tanto, el intervalo de dosificación anterior no está destinado a limitar el alcance de la invención de ninguna manera. Se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrado será la determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía elegida de administración, el compuesto o los compuestos reales administrados, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

Los compuestos de la presente invención, o sus sales, pueden ser preparados por medio de varios procedimientos conocidos en la técnica, algunos de los cuales se ilustran en los esquemas, las preparaciones y los ejemplos a continuación. Los pasos de síntesis específicos para cada una de las rutas descritas pueden combinarse de diferentes maneras, o en conjunción con pasos de diferentes esquemas, para preparar compuestos o sales de la presente invención. Los productos de cada paso de los esquemas siguientes pueden ser recuperados por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, incluyendo extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración y cristalización. En los esquemas siguientes, todos los sustituyentes, a menos que se indique lo

contrario, son los definidos anteriormente. Los reactivos y los materiales de partida están fácilmente disponibles para una persona con un conocimiento ordinario en la técnica

Además, ciertos productos intermedios descritos en los esquemas siguientes pueden contener uno o más grupos protectores de nitrógeno u oxígeno. El grupo protector variable puede ser el mismo o diferente en cada caso, dependiendo de las condiciones de reacción particulares y de las transformaciones particulares que se van a realizar. Las condiciones de protección y desprotección son bien conocidas por el experto cualificado y se describen en la literatura (Ver por ejemplo "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", cuarta edición, de Peter G.M. Wuts y Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007).

Ciertos centros estereoquímicos se han dejado sin especificar y ciertos sustituyentes han sido eliminados en los siguientes esquemas en aras de una mayor claridad y no pretenden en modo alguno limitar la enseñanza de los esquemas. Los enantiómeros o los diastereómeros individuales pueden prepararse a partir de reactivos quirales o mediante técnicas de síntesis estereoselectivas o estereoespecíficas. Alternativamente, los enantiómeros o los racematos individuales pueden ser aislados de mezclas por medio de técnicas estándar de cromatografía o cristalización quirales en cualquier punto conveniente en la síntesis de los compuestos de la invención, por procedimientos tales como técnicas selectivas de cristalización o cromatografía quiral (véase por ejemplo, J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E.L. Eliel y S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994).

Algunos productos intermedios o compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales. La presente invención contempla todos los enantiómeros o los diastereómeros individuales, así como mezclas de los enantiómeros y los diastereómeros de dichos compuestos, incluyendo los racematos. Se prefiere que los compuestos de la presente invención que contienen por lo menos un centro quiral existan en forma de un enantiómero o un diastereómero únicos. El enantiómero o el diastereómero pueden prepararse a partir de reactivos quirales o mediante técnicas de síntesis estereoselectivas o estereoespecíficas. Alternativamente, el enantiómero o el diastereómero únicos puede aislarse de mezclas mediante técnicas estándar de cromatografía o de cristalización quirales. El experto cualificado apreciará que en algunas circunstancias el orden de elución de los enantiómeros o de los diastereómeros puede ser diferente debido a distintas columnas cromatográficas y fases móviles. Las designaciones "isómero 1" e "isómero 2" se refieren a los compuestos que se eluyen de las cromatografías quirales primero y segunda, respectivamente, y si la cromatografía quiral se inicia al principio de la síntesis, se aplica la misma designación a los productos intermedios y a los ejemplos posteriores.

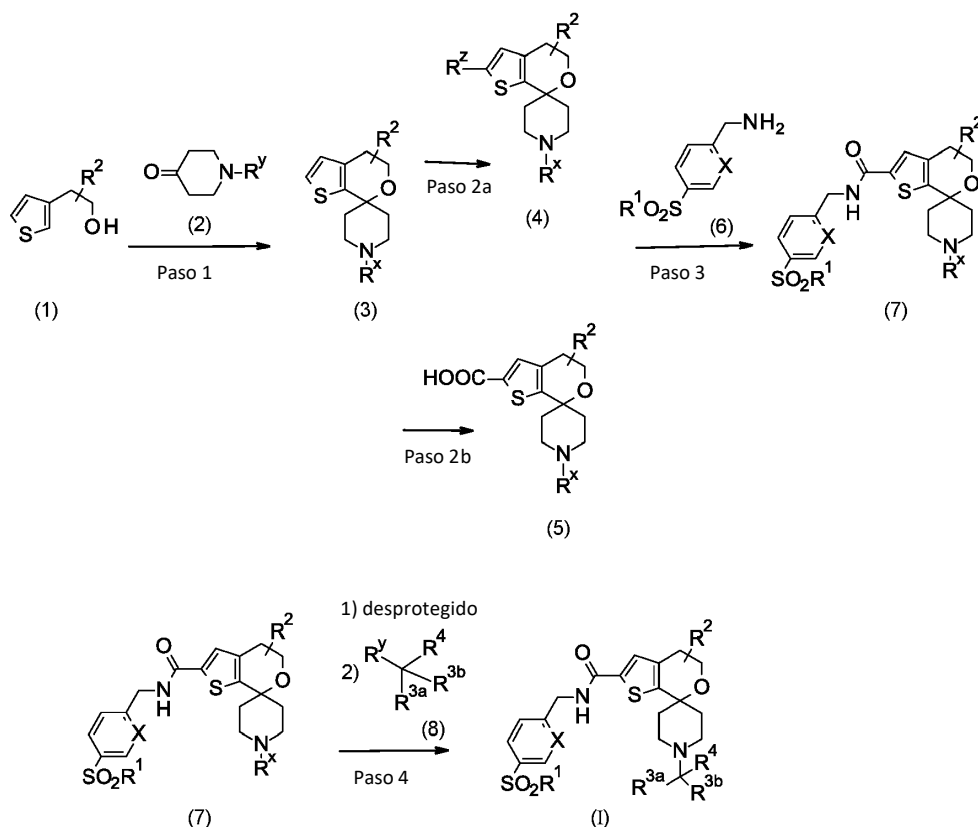
Algunas abreviaturas se definen de la siguiente manera: "ACN" se refiere al acetonitrilo; "AUC" se refiere al área bajo la curva; "BPR" se refiere al regulador de contrapresión; "BSA" se refiere a la albúmina de suero bovino; "DBA" se refiere a la no-Agouti marrón diluida; "DCC" se refiere a 1,3-diciclohexilcarbodiimida; "DCM" se refiere al diclorometano; "de" se refiere al exceso diastereométrico; "DFT" se refiere a la densidad funcional excesiva; "DIC" se refiere a diisopropilcarbodiimida; "DIPEA" se refiere a diisopropiletilamina, *N*-etil-*N*-isopropil-propan-2-amina, o *N,N*-diisopropiletilamina; "DMAP" se refiere a 4-dimetilaminopiridina; "DMEM" se refiere a la medio Eagle modificado de Dulbecco; "DMF" se refiere a dimetilformamida; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "ADN" se refiere a ácido desoxirribonucleico; "DPBS" se refiere a la solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco; "EDCI" se refiere a clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida; "EC₅₀" se refiere a la concentración efectiva a la mitad de la respuesta máxima; "ee" se refiere al exceso enantiomérico; "ELISA" se refiere al ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "EtOH" se refiere a etanol o a alcohol etílico; "ET₂O" se refiere al éter etílico; "Ex" se refiere al ejemplo; "FBS" se refiere al suero fetal bovino; "G" se refiere a la fuerza gravitacional; "GAL" se refiere al dominio de unión del ADN de la beta-galactosidasa; "GPI" se refiere a isomerasa de glucosa-6-fosfato; "HBTU" se refiere a (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato); "HEC" se refiere a hidroxietil celulosa; "HEK" se refiere al riñón embrionario humano; "HEPES" se refiere al ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico; "HOAT" se refiere a 1-hidroxi-7-azobenzotriazol, "HOBT" se refiere a hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; "IC₅₀" se refiere a la concentración de un agente que produce el 50 % de la respuesta inhibidora máxima posible para ese agente; "IL" se refiere a interleucina; "cromatografía de intercambio iónico" se refiere a la purificación con el uso de la cromatografía de intercambio iónico ISOLUTE® Flash SCX-2, eluyendo con 2 M NH₃ en MeOH; "IPA" se refiere a alcohol isopropílico o a isopropanol; "IPAm" se refiere a isopropilamina; "K_d" se refiere a la constante de disociación; "K_i" se refiere a la constante de inhibición; "min" se refiere a minuto o minutos; "MEM" se refiere a al medio esencial mínimo; "MeOH" se refiere a metanol o a alcohol metílico; "MS" se refiere a espectrometría de masas; "MTBE" se refiere a metil *t*-butil éter; "NBS" se refiere a la *N*-bromosuccinimida; "PBMC" se refiere a las células mononucleares de la sangre periférica; "PBS" se refiere a la solución salina tamponada con fosfato; "PEM" se refiere al modulador fotoelástico; "Prep" se refiere a preparación; "RAR" se refiere al receptor de ácido retinoico; "RPMI" se refiere a Roswell Park Memorial Institute; "TA" se refiere a la temperatura ambiente; "R_t" se refiere al tiempo de retención; "SCX" se refiere al intercambio de cationes fuerte; "SFC" se refiere a la cromatografía de fluidos supercríticos; "T3P®" se refiere a la solución de anhídrido 1-propanefosfonico, 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfotriana-2,4,6-trióxido o PPACA; "TEA" se refiere a trietilamina; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "VCD" se refiere al dicromismo circular vibracional y "XRD" se refiere a la difracción de polvo de rayos X.

En los esquemas siguientes, todos los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, son los que se han definido

anteriormente. Los reactivos y los materiales de partida están fácilmente disponibles para una persona con unos conocimientos ordinarios en la técnica. Otros se pueden preparar por medio de técnicas estándar de química orgánica y heterocíclica que son análogas a la síntesis de compuestos estructuralmente similares conocidos y a los procedimientos descritos en las preparaciones y los ejemplos que siguen, incluyendo cualquier procedimiento novedoso.

5

Esquema 1



En el esquema 1, R^x es un grupo de protección de amina adecuado y R^y es un grupo de protección de amina apropiado o hidrógeno. Los grupos protectores de la amina son bien conocidos y apreciados en la técnica, y pueden incluir carbamatos y amidas. Una persona cualificada en la técnica reconocerá reactivos y procedimientos alternativos para añadir y eliminar dichos grupos de protección. R^z es un halógeno, tal como bromo o cloro. El técnico cualificado reconocerá que existen reactivos y procedimientos alternativos para introducir halógenos.

10

Una persona cualificada en la técnica reconocerá que hay varios procedimientos para preparar tiofenos de hidroxietilo sustituidos. Por ejemplo, el compuesto (1) puede prepararse a partir de 3-bromo tiofeno por desplazamiento del bromuro con una epoxida sustituida, en presencia de una base fuerte tal como el *sec*-butillitio o *n*-butillitio, a una temperatura de -78 a -60 °C, seguido por la apertura del anillo por medio de un ácido Lewis, tal como el trifluoruro de boro dietil eterato. En el paso 1, el hidroxietilo tiofeno sustituido (1) y la piperidina de 4-ceto protegida (2) pueden combinarse en presencia de un ácido, tal como el ácido trifluoroacético, para producir la espirotienilpirano piperidina (3). En el caso de que el grupo de protección R^x se elimine durante el paso 1, o en el caso de que R^y sea hidrógeno, la amina en el compuesto (3) puede protegerse usando un grupo de protección estándar de amina, tal como *tert*-butiloxicarbonilo. En el paso 2a, el compuesto (3) puede halogenarse; por ejemplo, el compuesto (3) puede bromarse con NBS y un catalizador tal como la dimetilamina piridina para dar el compuesto (4). Alternativamente, en el paso 2b, el compuesto (3) puede ser carboxilado por medio de dióxido de carbono en presencia de una base fuerte, tal como el butillitio, para proporcionar el compuesto (5).

20

25

En el paso 3, el compuesto (4) puede reaccionar con monóxido de carbono y la amina (6) en presencia de un ligando organometálico, tal como 4,5-bis-(difeniltieno)-[9,9-dimetilxanteno], un catalizador, tal como el acetato de paladio(II), y una base, tal como DIPEA, para proporcionar el compuesto (7). El técnico experto apreciará que hay ligandos y catalizadores alternativos. Alternativamente, en el paso 3, el compuesto (5) puede convertirse a la amida (7) en condiciones de acoplamiento estándar. El acoplamiento de ácido carboxílico (5) con amina (6) puede verse afectado en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, como T3P®, y una base de amina adecuada, como DIPEA. Los reactivos de acoplamiento alternativos incluyen HOBt, HBTU, HOAT y carbodiimidas, tales como DCC, DIC, EDCI. Las bases alternativas incluyen la trimetilamina y TEA. Un experto en la técnica reconocerá que hay otros varios

30

35

procedimientos y reactivos para la formación de la amida resultante de la reacción de ácidos carboxílicos y aminas. Se pueden usar aditivos tales como el DMAP para mejorar las reacciones. Alternativamente, el compuesto (6) puede ser acilado usando un cloruro de acilo sustituido de compuesto (5) en presencia de una base, tal como TEA o piridina.

En el paso 4, el compuesto (7) puede ser desprotegido siguiendo las condiciones apropiadas conocidas en la técnica. Por ejemplo, un grupo protector tert -butiloxycarbonilo puede ser eliminado con HCl. La amina libre puede ser alquilada con un grupo adecuadamente sustituido de R⁴, donde R⁴ es un grupo saliente, tal como un halógeno o un sulfonato, en presencia de una base orgánica tal como DIPEA o una base inorgánica tal como el carbonato de potasio para proporcionar un compuesto de Fórmula (I).

Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención, tal como una sal de clorhidrato, se puede preparar, por ejemplo, por medio de la reacción de una base libre apropiada de un compuesto de la invención, un ácido apropiado farmacéuticamente aceptable tal como el ácido clorhídrico en un disolvente adecuado como ET₂O bajo condiciones estándar bien conocidas en la técnica. Además, la formación de tales sales puede ocurrir simultáneamente a la desprotección de un grupo que protege el nitrógeno. La formación de tales sales es bien conocida y apreciada en la técnica. Véase, por ejemplo, Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs" (Selección de sal para medicamentos básicos), International Journal of Pharmaceutics, 33: 201-217 (1986); Bastin, R.J., et al. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities" (Procedimientos de selección y optimización de la sal para nuevas entidades químicas farmacéuticas), 4: 427-435 (2000); y Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" (Sales farmacéuticas), Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, (1977).

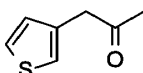
Los compuestos de la presente invención, o sus sales, pueden ser preparados por varios procedimientos conocidos en la técnica, algunos de los cuales se ilustran en las preparaciones y ejemplos siguientes. Los pasos de la síntesis específicos para cada una de las rutas descritas pueden combinarse de diferentes maneras para preparar compuestos de la invención, o sales de los mismos. Los productos de cada uno de los pasos siguientes pueden ser recuperados por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, incluyendo extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración y cristalización. Los reactivos y los materiales de partida están fácilmente disponibles para una persona con conocimientos ordinarios en la técnica

Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran aún más la invención y representan la síntesis típica de los compuestos de la presente invención

Preparativos y ejemplos

Preparación 1

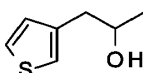
1-(3-tienil)propan-2-ona



Suspender el ácido 2-(3-tienil)acético (26,5 g, 146,5 mmol) en anhídrido acético (87,9 ml, 913 mmol) y añadir 1-metilimidazol (7,57 g, 91,3 mmol). Agitar la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, añadir agua (150 ml) y agitar durante 1 hora. Diluir la solución con EtOAc (300 ml) y lavar sucesivamente con 2 M NaOH (2 x 200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). Secar el extracto orgánico sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar hasta sequedad para obtener el compuesto del título (28,16 g, 77 %) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ 2,14 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 6,94 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,08 (bs, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H).

Preparación 2

1-(3-tienil)propan-2-ol



Añadir el borohidruro de sodio (1,61 g, 41,67 mmol) y secar el MeOH (63 ml) juntos y enfriar la mezcla de reacción a -10 °C mientras se añade el MeOH. Enfriar hasta -20 °C y añadir una solución de 1-(3-tienil)propan-ona (4,92 g, 33,34 mmol) en MeOH seco (26,7 ml) gota a gota durante 40 minutos y agitar durante 1,5 horas a -20 °C y, a continuación, a temperatura ambiente durante 17 horas. Enfriar la solución a -5 °C (temperatura interna) y desactivar con una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y después con 1 N HCl (15 ml). Añadir agua (30 ml) y EtOAc (100 ml). Concentrar la mezcla a una presión reducida hasta 1/3 del volumen total. Extraer la mezcla con EtOAc (2 x 100 ml).

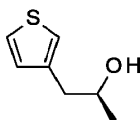
Combinar los extractos orgánicos y secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a la sequedad para dar el compuesto del título (4,74 g, 100 %). Espectro de masa (m/z): 125 (M-OH+H), 164,8 (M+NA).

Preparación alternativa 2a

Añadir una porción de borohidruro de sodio (7,06 g, 182,8 mmol) durante 30 minutos a 0 °C a una solución de 1-(3-tienil)propan-ona (28,16 g, 140,6 mmol) en MeOH (282 ml) y agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. Concentrar hasta sequedad, diluir con EtOAc (200 ml) y lavar con una solución saturada de cloruro de amonio (150 ml). Extraer la capa acuosa con EtOAc (2 x 200 ml). Combinar los extractos orgánicos, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar los residuos mediante cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con MeOH: DCM (0:100 a 5:95) para dar el compuesto del título (12,85 g, 64 %) como un aceite rojo pálido. Espectro de masa (m/z): 125 (M-OH+H).

Preparación 3

(2S)-1-(3-tienil)propan-2-ol



Disolver 3-bromotiofeno (6,88 g, 42,2 mmol) en THF anhidro (10 ml) y tolueno (100 ml). Enfriar a -78 °C. Añadir a esto mediante una jeringa sec-butilitio (1,3 mol/l en ciclohexano, 34 ml, 44 mmol) durante 15 minutos. Mantener la temperatura a < -60 °C, agitar 10 minutos y, a continuación, añadir (2S)-2-metiloxirano (4,9 g, 84,4 mmol) gota a gota. Después de 5 minutos, añadir el trifluoruro de boro dietílico eterato (5,3 ml, 42 mmol) durante 15 minutos a través del embudo de goteo. Mantener la temperatura a < -55 °C. Una vez completada la adición, agitar a -78 °C durante 2 horas. Desactivar a -78 °C con bicarbonato de sodio saturado, añadir ET₂O y calentar a temperatura ambiente. Lavar con bicarbonato de sodio saturado (2x) seguido de salmuera saturada. Secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar mediante cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con un 15 % de EtOAc/hexanos para dar el compuesto del título (3,85 g, 64,2 %). Volver a purificar las fracciones mixtas para dar una cantidad total del compuesto del título (4,29 g, 71,5 %) como un líquido incoloro. ¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,26 (dd, J=2,9, 5,0, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,96 (DD, J=1,2, 4,9, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 2,83-2,68 (m, 2H), 1,63 (s, 1H), 1,22 (d, J= 6,2, 3H), o [α]_D²⁰ +25,50 (c 1,00, CHCl₃).

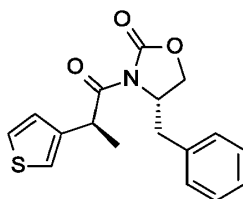
Preparar el siguiente compuesto esencialmente por el procedimiento de preparación 3.

Tabla 1

Nº de preparación	Nombre químico	Estructura	¹ H NMR (400,13 MHz, CDCl ₃) δ
4	(2R)-1-(3-tienil)propan-2-ol		7,28-7,26 (dd, J=2,9, 5,0, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,96 (dd, J=1,2, 4,9, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 2,83-2,68 (m, 2H), 1,63 (s, 1H), 1,22 (D, J= 6,2, 3H)

Preparación 5

(4S)-4-Bencil-3-[(2S)-2-(3-tienil)propanoil]oxazolidin-2-ona

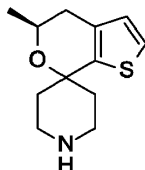


Añadir bis(trimetilsilil)amida sódica en THF (1 mol/l, 40 ml, 40,0 mmol) a una solución de (4S)-4-bencil-3-[2-(3-tienil)acetil]oxazolidin-2-ona (10,20 g, 33,86 mmol) en THF (75 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y agitar durante 1 hora. Añadir yodometano limpio (2,5 ml, 40 mmol) a la mezcla de reacción y agitar durante 1,5 horas a -78 °C y dejar que se caliente a temperatura ambiente. Después de una hora, desactivar con cloruro de amonio acuoso

saturado (75 ml) y concentrar hasta sequedad. Disolver el residuo en EtOAc y lavar la fase orgánica sucesivamente con agua 0,5 N HCl, solución saturada acuosa de NaHCO₃, agua y salmuera. Volver a extraer la capa básica con EtOAc, recoger el extracto orgánico y combinar con el lavado de salmuera. Separar la capa orgánica y combinar todos los extractos orgánicos. Secar el material sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar hasta que se seque. Purificar el material crudo mediante cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/iso-hexano (0:100 a 50:50) para dar el compuesto del título (8,62 g, 69 %). Espectro de masa (m/z): 316 (M+H), 338 (M+NA).

Preparación 6

(5'S)-5'-Metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]



Disolver *tert*-butil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (6,50 g, 32,6 mmol) y (2S)-1-(3-tienil)propan-2-ol (4,64g, 32,6 mmol) en DCM (100 ml). Añadir ácido trifluoroacético (20 ml, 264,5 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Concentrar la mezcla bajo presión reducida, y luego añadir agua y ET₂O. Lavar la capa orgánica con agua, combinar los lavados acuosos y ajustar el pH a básico con carbonato de sodio sólido. Saturar la capa acuosa con cloruro de sodio sólido, luego lavar la capa acuosa con EtOAc (5 x). Combinar las capas de EtOAc, lavar con salmuera, secarlas con sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4,61g, 63 %) como un aceite amarillo pálido. Espectro de masa (m/z): 224,2 (M+H).

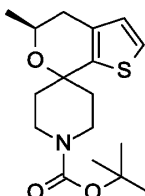
Preparar el siguiente compuesto esencialmente por el procedimiento de preparación 6.

Tabla 2

Nº de preparación	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+1)
7	(5'R)-5'-Metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]		224,2 (M+H)

Preparación 8

tert-Butil (5'S)-5'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1-carboxilato



Disolver (5'S)-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano] (10,39 g, 46,53 mmol) en DCM (100 ml). Añadir bicarbonato de di-*tert*-butilo (11,52 ml, 51,18 mmol) gota a gota y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Añadir bicarbonato de di-*tert*-butilo adicional (2,00 ml, 9,17 mmol) y agitar 30 minutos, luego concentrar bajo presión reducida. Añadir imidazol (2,21 g, 32,5 mmol) para destruir el exceso de bicarbonato de di-*tert*-butil (Synthesis, 2001, Nº. 4, 550). Añadir ET₂O y lavar con salmuera. Secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar mediante cromatografía flash de gel de sílice con un 10 % de EtOAc/hexanos. Volver a purificar mediante cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con el 15 % de EtOAc/hexanos para dar el compuesto del título (12,92 g, 86 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400,13 MHz, d₆-DMSO) δ 7,33 (d, J=5,1, 1H), 6,77 (d, J=5,1, 1H), 3,92-3,72 (m, 3H), 3,15-2,91 (s, 2H), 2,62 (dd, J=15,8, 3,0, 1H), 2,30 (dd, J=15,8, 10,6, 1H), 2,1 (M, 1H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 9h), 1,24 (d, J=6,2, 3H), 100 % ee basado en cromatografía SFC, Lux amilosa-2, 5 ml/minuto, 225 nm, R_t= 1,75 min, o [α]_D²⁰+82.1 (c 1,00, CHCl₃).

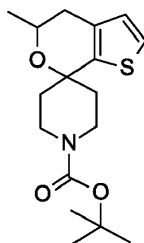
Preparar los siguientes compuestos esencialmente por el procedimiento de preparación 8.

Tabla 3

Nº de preparación	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+1)
9	<i>tert</i> -Butil (5'R)-5'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1-carboxilato		224 (M-BOC+H)

Preparación 10

tert-Butil-5'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1-carboxilato



Añadir ácido trifluoroacético (34,16 ml, 451,8 mmol) gota a gota a 0 °C a una solución de 1-(3-tienil)propan-ol (12,85 g, 90,35 mmol) y *tert*-butil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (23,40 g, 117,5 mmol) en DCM seco (135 ml) y mantener agitando a temperatura ambiente durante 17 horas. Concentrar la mezcla hasta sequedad, diluir el residuo con MeOH y, a continuación, retirar el disolvente a presión reducida. Recoger el residuo en MeOH y purificar por cromatografía de intercambio iónico. Combinar las fracciones que contienen el producto deseado y concentrar mediante evaporación conjunta a presión reducida con tolueno (3x) para dar un sólido anaranjado pálido de 5-metilespiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]. Añadir DMAP (2,23 g, 18,07 mmol) y TEA (37,8 ml, 271,1 mmol) gota a gota a una solución de 5-metilespiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (20,18 g, 90,35 mmol) en DCM seco (90,35 ml) refrigerado a 0 °C. A esto se añade una solución de bicarbonato de di-*tert*-butilo (30,49 g, 135,5 mmol) en DCM seco (27,1 ml). Agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. Añadir agua (100 ml), extraer la capa acuosa con DCM (3 x 100 ml), lavar con salmuera (100 ml) y concentrar a presión reducida. Purificar mediante cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con EtOAc: *iso*-hexanos (0:100 a 20:80). Coevaporar el residuo con DCM (3x) para dar el compuesto del título (27,64 g, 92,7 %) como un sólido blanco. Espectro de masa (m/z): 346 (M+Na).

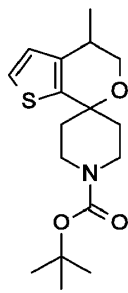
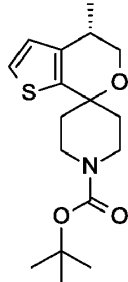
Preparación alternativa 10a

tert-Butil-5'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1-carboxilato

Añadir ácido trifluoroacético (20,17 ml, 266,72 mmol) gota a gota a 0 °C a una solución de 1-(3-tienil)propan-ol (4,74 g, 4 mmol) y *tert*-butil 1-oxopiperidin-1-carboxilato (7,80 g, 38,34 mmol) en DCM seco (100 ml) y agitar durante la noche a temperatura ambiente. Concentrar la mezcla en sequedad y diluir el residuo con MeOH. Purificar el material crudo mediante cromatografía de intercambio iónico. Combinar las capas que contienen el producto deseado y concentrar bajo la coevaporación a presión reducida con DCM (3x) para dar 5-metilespiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (8,17 g) crudo. Añadir DMAP (0,831 g, 6,67 mmol) y TEA (9,29 ml, 66,68 mmol) a una solución de 5-metilespiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (8,17 g) en DCM seco (66,7 ml) refrigerado a 0 °C. A esto se añade una solución de bicarbonato de di-*tert*-butilo (18,19 g, 83,35 mmol) en DCM seco (16,7 ml). Agitar a temperatura ambiente durante 3 días. Añadir agua (60 ml), extraer la capa acuosa con DCM (3 x 50 ml), lavar con salmuera (20 ml), filtrar a través de un separador de fase y concentrar a presión reducida. Purificar los residuos mediante cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con EtOAc: *iso*-hexanos (0:100 a 20:80). Coevaporar el residuo con DCM (2x) para dar el compuesto del título (9,41 g, 80 %). Espectro de masa (m/z): 346 (M+Na).

Preparar los siguientes compuestos esencialmente por el procedimiento de preparación alternativa 10a.

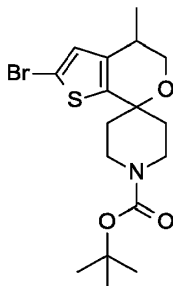
Tabla 4

Nº de preparación	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z)
11	<i>tert</i> -Butil 4'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1-carboxilato		346 (M+Na).
12	<i>tert</i> -Butil(4'S)-4'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1-carboxilato		346 (M+Na)

Preparación 13

tert-Butil 2-bromo-4-metil-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato

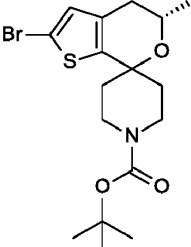
5



- 10 Enfriar una solución de *tert*-butilo 4'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1-carboxilato (4,73 g, 13,2 mmol) en ACN (112 ml) a 0 °C y añadir DMAP (0,162 g, 1,32 mmol) y una porción de NBS (2,60 g, 14,5 mmol) manteniendo la agitación durante 2,5 horas. Añadir una mezcla de MTBE/*iso*-hexano (1:1, 100 ml) a la mezcla de reacción y agitar durante 50 minutos y luego concentrar hasta sequedad. Tomar el residuo en DCM (100 ml), lavar con Na₂S₂O₃ (45 ml) saturado y luego con salmuera (25 ml). Filtrar a través de un cartucho separador de fase y concentrar hasta la sequedad para obtener el compuesto del título (5,69 g, 88,1 %) como un aceite amarillo. Espectro de masa (m/z): 424/426 (M+Na).
- 15

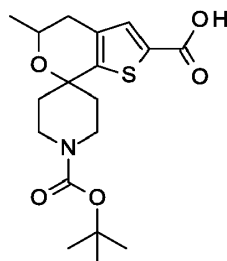
Preparar los siguientes compuestos esencialmente por el procedimiento de preparación 13.

Tabla 5

Nº de preparación	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
14	<i>tert</i> -Butil (5'S)-2'-bromo-5'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1-carboxilato		302/304 M-BOC

Preparación 15

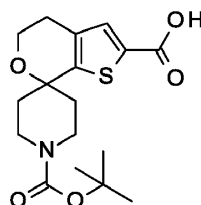
Ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2' carboxílico



Disolver *tert*-butil-5'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1-carboxilato (7,16 g, 21,71 mmol) en THF (108,5 ml) y enfriar a -78 °C. Añadir a esto butyllitio (2,5 M en hexanos, 13 ml, 32,56 mmol) gota a gota durante 20 minutos y agitar la mezcla 30 minutos más después de completar la adición. Hacer burbujas en CO₂ a través de una cánula y mantener la agitación a esta temperatura con adición continua de CO₂. Dejar que la reacción se caliente a 0 °C durante 2 horas con la adición continua de CO₂ y desactivar cuidadosamente con agua (80 ml). Verter la mezcla de reacción en agua y extraer la capa acuosa con Et₂O (100 ml). Lavar la fase orgánica con 2 N NaOH (3 x 15 ml) y agua (50 ml). Acidificar la capa acuosa con 2 N HCl (3x) a pH= 6, y extraer con EtOAc. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera (50 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (7,89 g, 97 %) como un sólido blanquecino. Espectro de masa (m/z): 390 (M+Na).

Preparación 16

Ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2' carboxílico



Disolver *tert*-butil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1-carboxilato (preparado como se describe en J. Med. Chem., 2011, 54, (8), pp 2687-2700 y el documento WO2011060035) (10 g, 32,32 mmol) en THF (100 ml) y enfriar a -78 °C. Añadir a esto butyllitio (22,22 ml, 35,55 mmol) gota a gota durante 15 minutos y agitar la mezcla 15 minutos más después de completar la adición. Hacer burbujas en CO₂ a través de la cánula y dejar que la mezcla se caliente a temperatura ambiente con adición continua de CO₂. Después de 2 horas, enfriar la mezcla a 0 °C y añadir agua seguida de Et₂O. Ajustar el pH de la capa acuosa con NaOH de 1 N a un pH básico y lavar la capa orgánica con NaOH 1 N (3x). Combinar los lavados de base y acidificar a pH 2 con 5 N HCl. Extraer la capa acuosa con EtOAc (3x), combinar los extractos orgánicos y lavar con salmuera. Secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (11,11 g, 97,27 %) como un sólido blanco. Espectro de masa (m/z): 352,2 (M-H).

Preparar el siguiente compuesto esencialmente por el procedimiento de preparación 16.

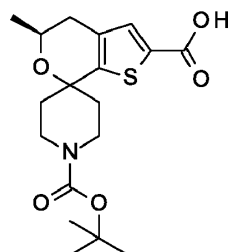
Tabla 6

Nº de preparación	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M-1)
17	Ácido (5'R)-1-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-5'-metil-4',5'-dihidrospiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2' carboxílico		366 (M-H)

Preparación 18

5

Ácido (5' S)-1-*tert* -butoxicarbonil)-5'-metil-4',5' dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3 - c]pirano]-2' carboxílico



10

15

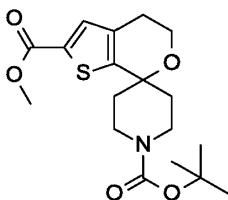
Disolver *tert*-butilo (5'S)-5'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1-carboxilato (11,19 g, 34,60 mmol) en THF anhidro (200 ml) y enfriar a -78 °C. Añadir *n*-butillitio (21 ml, 34,64 mmol) gota a gota durante 20 minutos. Una vez completada la adición, agitar a -78 °C durante 20 minutos y, a continuación, hacer burbujas en CO₂ a través de la cánula durante 60 minutos. Calentar la mezcla a temperatura ambiente con adición continua de CO₂. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, inactivar con agua (3 ml) y concentrar a una presión reducida hasta alcanzar un 25 % de volumen. Añadir Et₂O y agua. Lavar con agua (2x) y combinar los lavados acuosos. Ajustar el pH a pH ácido con 1 N HCl. Saturar la capa acuosa con cloruro de sodio y extraer con EtOAc (2x). Combinar los extractos de EtOAc, lavar con salmuera, secar sobre sulfato de sodio, filtro, y concentrado bajo presión reducida para dar el compuesto del título (13,40 g, 100 %) como una espuma blanca. Espectro de masa (m/z): 366 (M-H).

20

Preparación 19

O1'-*tert*-Butil O2-metil espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1',2-dicarboxilato

25



30

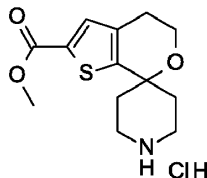
35

Disolver el ácido 1-(*tert* -butoxicarbonil)-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxílico (40,0 g, 129,27 ml) en THF (750 ml) y enfriar a -78 °C. Añadir *n*-butillitio (1,6 M en hexanos, 88,8 ml, 142,2 mmol) gota a gota durante 45 minutos de forma tal que T<-60 °C. Después de la adición, agitar 15 minutos y enfriar a -78 °C. Añadir metilclorofomato (15,0 ml, 193,9 mmol) gota a gota durante 15 minutos, de forma que T < -50 °C. Después de la adición, agitar 60 minutos y enfriar a -78 °C. Inactivar lentamente con bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y calentar a temperatura ambiente. Concentrar bajo la presión reducida hasta cerca de 25 % volumen y añadir ET₂O y agua. Separar las capas y lavar la capa orgánica con bicarbonato de sodio saturado acuoso seguido de salmuera. Secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo mediante cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con el 0-100 % de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (37,39 g, 79 %) como una espuma incolora. ¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (s, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,91 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,69 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Preparación 20

4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-clorhidrato de carboxilato de metilo

5



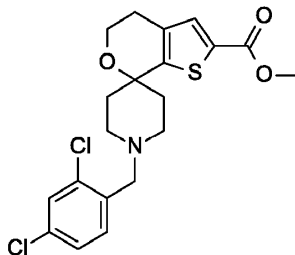
Combinar O1'-*tert*-butil O2-metil espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1',2-dicarboxilato (5,0 g, 13 mmol), 1,4-dioxano (50 ml), MeOH (70 ml) y HCl (4 mol/l) en dioxano (1,4 mmol), 70 ml en 280- ml). Agitar durante 45 minutos. Concentrar la reacción bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (4,25 g, 100 % crudo) que se usa sin purificación adicional. Espectro de masa (m/z): 268 (M-HCl +H).

10

Preparación 21

1-(2,4-diclorobencil)-4',5'-dihidrobencil)-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxilato de metilo

15



Combinar clorhidrato de 4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxilato de metilo (4,25 g, 14,0 mmol), acetonitrilo (70 ml), cloruro de 2,4-diclorobencilo (2,2 ml, 16 mmol) y DIPEA (10 ml, 57,3 mmol). Calentar la reacción a 75 °C y agitar durante 1,75 horas. Enfriar la reacción a la temperatura ambiente y concentrar a una presión reducida. Purificar mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con el 35-0 % de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (5,5 g, 92 %) como una espuma de color canela. Espectro de masa (m/z): 426/428/430 (M+H).

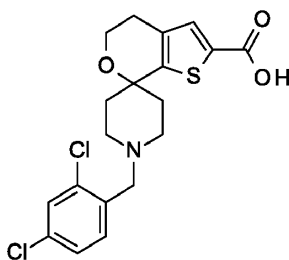
20

25

Preparación 22

Ácido 1'-[(2,4-diclorofenil)metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]pirano-7,4'-piperidin]-2-carboxílico

30



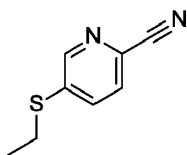
Combinar 1-(2,4-diclorobencil)-4',5'-dihidrobencil)-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxilato de metilo (5,5 g, 13 mmol), MeOH (22 ml), THF (45 ml) y agua 13. Añadir hidróxido de litio (1 g, 41,76 mmol) a la reacción y agitar a temperatura ambiente durante 6 horas. Ajustar el pH a 4 con 1 N HCl. Añadir agua y EtOAc y filtrar un sólido blanco. Secar en un horno al vacío a 50 °C durante 2 días para dar el producto del título (5,25 g, 99 %) como un sólido blanco. Espectro de masa (m/z): 412/414/416 (M+H).

35

Preparación 23

5-(etilsulfanil)piridin-2-carbonitrilo

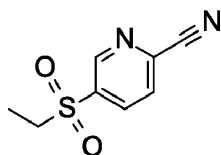
40



5 Disolver 5-bromopiridin-2-carbonitrilo (49,42 g, 270,1 mmol) y carbonato de potasio (113,5 g, 821,2 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (280 ml) y añadir etanetiol (26,4 ml, 356 mmol) en porciones durante 30 minutos de tal forma que la temperatura permanezca por debajo de 50 °C. Enfriar la reacción a temperatura ambiente y agitar durante la noche. Diluir con EtOAc (1200 ml) y agua (2200 ml). Recoger la capa orgánica y lavar con salmuera (3 x 300 ml), secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (44,87 g, 100 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400,13 MHz, d₆-DMSO) δ 8,63 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 3,17 (q, J=7,3, 2H), 1,29 (t, J=7,3, 3H).

Preparación 24

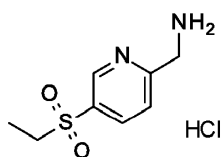
15 5-(etilsulfonyl)piridin-2-carbonitrilo



20 Disolver 5-(etilsulfonil)piridin-2-carbonitrilo (44,36 g, 270,1 mmol) en DCM anhidro (540 ml) y enfriar a -20 °C. Añadir ácido 3-cloroperoxibenzoico (130 g, 565,0 mmol) en porciones de 10-12 gramos durante 1 hora manteniendo una temperatura interna de entre 0 °C y -10 °C. Agitar la mezcla de reacción en un baño frío, dejando que se caliente a temperatura ambiente durante toda la noche. Lavar con 1 N NaOH (1 l), agua, 1 N NaOH (2 x 500 ml) y salmuera. Secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (49,52 g, 93 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400,13 MHz, d₆-DMSO) δ 9,20 (d, J=1,9, 1H), 8,56 (dd, J=2,0, 8,1, 1H), 8,36 (d, J=8,1, 1H), 3,52 (q, J=7,3, 2H), 1,16 (t, J=7,5, 3H).

Preparación 24

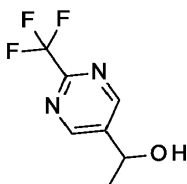
30 Clorhidrato de 1-[5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metanamina



35 Dividir 5-(etilsulfonyl)piridin-2-carbonitrilo (49,52 g, 252,4 mmol) en tres porciones de 16,5 g. Bajo atmosfera de N₂ en un frasco Parr de 2250 ml, añadir 10 % de PD/C (1,65 g, 15,5 mmol) al vaso y humedecer con MeOH (750 ml). Añadir 5-(etilsulfonyl)piridin-2-carbonitrilo (16,5 g, 84,09 mmol) disuelto en MeOH (750 ml). Añadir HCl (6 N acuoso, 17,1 ml, 102,6 mmol). Sellar la botella, purgar con N₂, purgar con H₂ y presurizar con hidrógeno a 68,9 kPa a temperatura ambiente durante 3 horas. Purgar con N₂ y filtrar la mezcla. Repetir en las porciones restantes de 5-(etilsulfonyl)piridin-2-carbonitrilo. Combinar todos los filtrados y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (59,61 g, 99 %) como un sólido beige. Espectro de masa (m/z): 201 (M+H-HCl).

Preparación 25

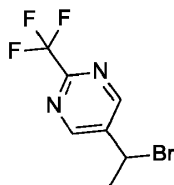
45 5-[2-(trifluorometil)pirimidin-1-il]etanol



Disolver 2-(trifluorometil)pirimidin-5-carbaldehído (11,31 mmol, 1,992 g) en THF (56,56 ml), enfriar a 0 °C y añadir lentamente bromuro de metilmagnesio (3 M en ET₂O) (33,94 mmol, 11,31 ml). Dejar que la reacción se caliente a temperatura ambiente y agitar durante 2,5 horas. Inactivar la reacción con 1 N HCl. Añadir EtOAc y lavar con 1 N HCl. Secar los orgánicos sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,663g, 76,5 %). Espectro de masa (m/z): 193,0 (M+H).

Preparación 26

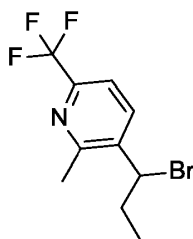
5-(1-bromoetil)-2-(trifluorometil)pirimidina



Disolver 1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etanol (1,663 g, 8,655 mmol) y trifenilfosfina (3,405 g, 12,98 mmol) en DCM (86,55 ml) y añadir NBS (12,98 mmol, 2,311 g) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, concentrar la reacción bajo presión reducida. Purificar el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un 10 % de EtOAc/hexanos para dar el compuesto del título (1,641 g, 74,34 %). ¹H NMR (400,13 MHz, d₆-DMSO) δ 9,26 (s, 2H), 5,63 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Preparación 27

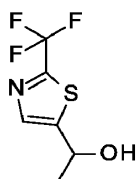
3-(1-bromopropil)-2-metil-6-(trifluorometil)piridina



Disolver 2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-carbaldehído (0,25 g, 1,32 mmol) en THF (6 ml) y enfriar a 0 °C. Añadir lentamente bromuro de etilmagnesio (3,0 M en ET₂O, 1,32 ml, 3,96 mmol). Agitar la mezcla durante 90 minutos a 0 °C y calentarla a temperatura ambiente. Lavar la mezcla con 1 N HCl, secar los compuestos orgánicos sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo resultante mediante elución cromatográfica de gel de sílice con un 30 % de etoAc/hexanos para obtener un producto intermedio de 1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propan-1-ol (0,13 g, 0,61 mmol). Disolver 1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propan-1-ol (0,13 g, 0,61 mmol) y trifenilfosfina (0,27 g, 1,03 mmol) en DCM (6 ml) y añadir N-bromosuccinamida (0,18 g, 0,18 mmol). Agitar durante 16 horas a temperatura ambiente. Concentrar bajo presión reducida y purificar el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un 30 % de EtOAc/hexanos para dar el compuesto del título (0,13 g, 76 %). ¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,09 (t, J = 7,3, 3H).

Preparación 28

5-[2-(trifluorometil)tiazol-1-il]etanol

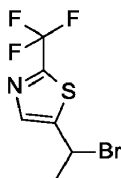


Disolver 2-(trifluorometil)tiazol-5-carbaldehído (2,00 g, 11,0 mmol) en THF (55 ml) y enfriar a 0 °C; a continuación,

añadir lentamente bromuro de metilmagnesio (3,0 M en ET_2O , 5,50 ml, 17,0 mmol). Dejar que se caliente hasta la temperatura ambiente y agitar 2 horas. Desactivar con 1 N HCl. Añadir EtOAc y lavar con 1 N HCl. Secar el extracto orgánico sobre sulfato de sodio y filtrar para dar el compuesto del título (2,24 g, 100 %) como aceite. ^1H NMR (400,13 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 7,97 (s, 1H), 6,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,12 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,4, 3H).

Preparación 29

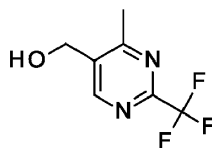
5-[1-bromoetil]-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol



Disolver 1-[2-(trifluorometil)tiazol-5-il]etanol (2,24 g, 11,39 mmol) y trifenilfosfina (4,79 g, 17,08 mmol) en DCM (113 ml) y, a continuación, añadir N-bromosuccinamida 3,04 g, 17,08 mmol). Agitar durante 18 horas a temperatura ambiente. Concentrar bajo presión reducida y purificar el residuo resultante mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un 20-0 % de etoAc/hexanos para dar el compuesto del título (2,35 g, 79 %) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400,13 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8,26 (s, 1H), 5,98 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 2,10 (d, J = 6,8, 3H).

Preparación 30

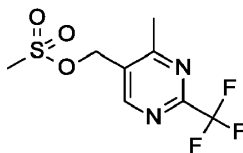
[4-Metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metanol



Disolver etilo 4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato (4,05 g, 17,32 mmol) en tolueno seco (87 ml). Enfriar la mezcla a -10 °C y añadir hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en hexanos, 39,8 ml) gota a gota. Agitar la mezcla durante la noche permitiendo que se caliente a temperatura ambiente. Enfriar la reacción a 0 °C y añadir en porciones decahidrato de sulfato sódico (17,75g, 121,2 mmol). Calentar la mezcla a temperatura ambiente, agitar 3 horas y filtrar la mezcla a través de tierra de diatomeas enjuagando con tolueno. Concentrar los filtrados combinados bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,55 g, 69 %) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400,13 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,62 (s, 3H).

Preparación 31

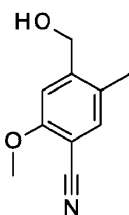
Metanesulfonato de [4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metilo



Disolver [4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metanol (1,25 g, 5,86 mmol) en DCM (12,5 ml) y añadir cloruro de metanosulfonilo (0,2 ml, 3 mmol) seguido de trimetilamina (1 ml, 7,10 mmol). Después de 2,5 horas, añadir cloruro de metanosulfonilo adicional (0,2 ml, 3 mmol) y trimetilamina (1 ml, 7,10 mmol), luego agitar durante 30 minutos. Diluir con DCM (30 ml) y lavar con agua seguida de salmuera. Secar la capa orgánica y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,76 g, 100 %). Espectro de masa (m/z): 271 (M+H).

Preparación 32

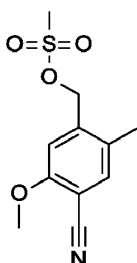
4-(hidroximetil)-2-metoxi-5-metil-benzonitrilo



- 5 Disolver 4-formil-2-metoxi-5-metil-benzonitrilo (204 mg, 1,16 mmol) en EtOH (6 ml) y añadir borohidruro de sodio en porciones (135 mg, 3,49 mmol). Agitar a la temperatura ambiente durante 1 hora y concentrar a presión reducida. Añadir EtOAc y lavar con cloruro de amonio saturado. Lavar la capa acuosa con EtOAc, combinar la capa orgánica, secar sobre sulfato de sodio, y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (186 mg, 1,05 mmol). Espectro de masa (m/z): 178 (M+H).

10 Preparación 33

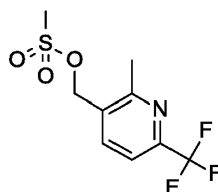
Metanosulfonato de (4-ciano-5-metoxi-2-metilfenil)metilo



- 15 Disolver 4-(hidroximetil)-2-metoxi-5-metil-benzonitrilo (0,19 g, 1,05 mmol) y trimetilamina (0,4 ml, 3,0 mmol) en THF (3,5 ml) y añadir cloruro de metanosulfonilo (0,1 ml, 1,0 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Concentrar la mezcla bajo presión reducida y volver a disolverla en EtOAc. Lavar con agua, secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,25 g, 78 %) que se usa sin purificación adicional. Espectro de masa (m/z): 271 (M+H+H₂O).
- 20

Preparación 34

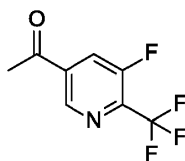
- 25 Metanesulfonato de [2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]metilo



- 30 Disolver [2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]metanol (170 mg, 0,82 mmol) en DCM (2,5 ml) y enfriar a 0 °C. Añadir la trimetilamina (0,23 ml, 1,64 mmol) gota a gota seguida de cloruro de metanosulfonilo (0,076 ml, 0,98 mmol), calentar a temperatura ambiente y agitar durante 30 minutos. Añadir agua y DCM. Lavar la capa orgánica con agua, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,17 g, 77 %) que se usa sin purificación adicional. El material es una mezcla del compuesto del título y 6-(clorometil)-2-metil-3-(trifluorometil)piridina. Espectro de masa (m/z): 270 (M+H).
- 35

Preparación 35

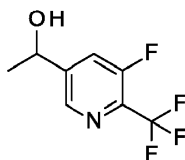
- 40 1-[5-Fluoro-6-(trifluorometil)-3-piridil]etanona



- 5 Disolver 5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridina (0,84 ml, 6,1 mmol) en 1,4-dioxano (31 ml) y añadir tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,36 g, 0,31 mmol) seguido de trimetilamina (1,3 ml, 9,3 mmol). Desgasificar la mezcla burbujeando en N₂ durante 10 minutos y, a continuación, añadir el tributil(1-etoxivinil)estannano (2,7 ml, 8,0 mmol) y calentar a 100 °C durante 4 horas. Enfriar la reacción a la temperatura ambiente, añadir 1 N HCl (25 ml, 25 mmol) y agitar durante la noche. Desactivar la mezcla con bicarbonato sódico saturado acuoso, extraer después con EtOAc, secar sobre sulfato sódico, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar usando cromatografía flash de gel de sílice con EtOAc y hexanos. Volver a disolver el material en DCM, añadir fluoruro de potasio acuoso saturado (25 ml) y agitar durante 1 hora. Separar las capas y lavar la capa orgánica con salmuera, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,3 g, 100 %). ¹H NMR (400,13 MHz, d₆-DMSO) δ 9,05 (s, 1H), 8,49 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H).

15 Preparación 36

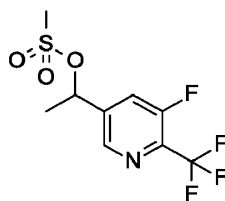
3-[5-Fluoro-6-(trifluorometil)-1-piridil]etanol



- 20 Disolver 1-[5-fluoro-6-(trifluorometil)-3-piridil]etanol (1,4 g, 6,8 mmol) en MeOH (35 ml) y añadir borohidruro de sodio (100 mg, 2,6 mmol) en porciones durante 15 minutos, luego agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Añadir cloruro de amonio saturado (50 ml) y agua (50 ml) y, a continuación, extraer con DCM (2 x 100 ml). Combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato de sodio, filtrar, y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,2 g, 88 %). Espectro de masa (m/z): 210 (M+H).

25 Preparación 37

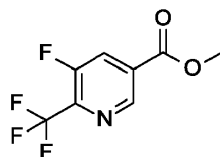
30 metanosulfonato de 1-[5-Fluoro-6-(trifluorometil)-3-piridil]etilo



- 35 Disolver 1-[5-fluoro-6-(trifluorometil)-3-piridil]etanol (1,3 g, 6,2 mmol) en THF (31 ml) y trimetilamina (2,2 ml, 16 mmol). Añadir una solución de metanosulfonylcloruro (0,54 ml, 6,8 mmol) en THF (31 ml) y agitar a la temperatura ambiente durante 2 horas. Concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4,4 g, 77 %) que todavía contiene sales de trimetilamina. Usar el material sin purificación adicional. Espectro de masa (m/z): 288 (M+H).

40 Preparación 38

5-Fluoro-6-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo

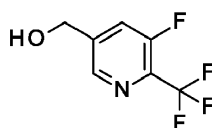


45

Disolver 5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridina (1,00 g, 3,97 mmol) en MeOH anhidro (12 ml)/ACN (18 ml). Añadir trimetilamina (1,5 ml, 11 mmol), acetato de paladio (II) (93 mg, 0,39 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfeno)ferroceno (276 mg, 0,48 mmol), y sellar y purgar después con CO (gas). Presurizar a 689 kPa con CO y calentar a 85 °C durante 1,5 horas y enfriar a temperatura ambiente. Filtrar a través de tierra de diatomeas y concentrar el filtrado bajo presión reducida. Purificar usando cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con 100-0 % de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (0,67 g, 73 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400,13 MHz, d₆-DMSO) δ 9,05 (s, 1H), 8,50 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

Preparación 39

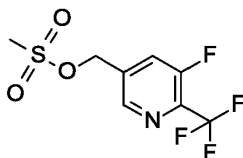
[5-Fluoro-6-(trifluorometil)-3-piridil]metanol



Disolver 5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo (0,60 g, 2,69 mmol) en tolueno (30 ml), enfriar a 0 °C y añadir diisobutilhidruro de aluminio (1,0 M en hexanos, 5,4 ml, 5,40 mmol). Agitar a 0 °C durante 2 horas, dejar que se caliente a temperatura ambiente y agitar durante 16 horas. Enfriar a 0 °C y añadir hidruro de diisobutilaluminio adicional (1,0 M en hexanos, 5,4 ml, 5,40 mmol). Después de 4 horas, dejar que la reacción se caliente a temperatura ambiente y añadir sulfato de sodio (300 mg, 2,11 mmol). Agitar durante 1 hora, filtrar y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,27 g, 51 %) como un sólido blanco. Espectro de masa (m/z): 196 (M+H).

Preparación 40

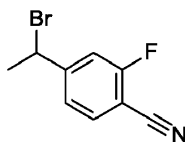
Metanesulfonato de [5-Fluoro-6-(trifluorometil)-3-piridil]metilo



Disolver [5-fluoro-6-(trifluorometil)-3-piridil]metanol (268 mg, 1,37 mmol) y trimetilamina (0,35 ml, 2,50 mmol) en THF (15 ml) y añadir cloruro de metanosulfonilo (0,12 ml, 2,30 mmol). Agitar durante 2 horas a temperatura ambiente y concentrar bajo presión reducida para dar al compuesto del título crudo (987 mg, 99 %) como un sólido blanco. Espectro de masa (m/z): 274 (M+H).

Preparación 41

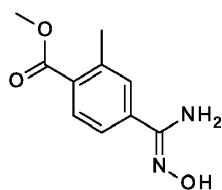
4-(1-bromoetil)-2-fluoro-benzonitrilo



Disolver 2-fluoro-4-(1-hidroxietil)benzonitrilo (0,62 g, 3,77 mmol) y trifenilfosfina (1,48 g, 5,66 mmol) en DCM (37 ml) y añadir NBS (1,01 g, 5,66 mmol). Agitar la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, concentrar bajo presión reducida y purificar usando cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 40-0 % de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (0,63 g, 73 %) como un aceite amarillo pálido. ¹H NMR (400,13 MHz, d₆-DMSO) δ 7,95 (m, 1H), 7,73 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,54 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Preparación 42

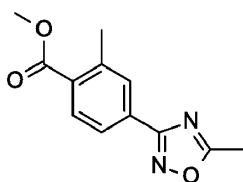
4-[(Z)-N'-Hidroxycarbamimidol]-2-metil-benzoato de metilo



- 5 Combinar el metil 4-ciano-2-metil-benzoato (1,00 g, 5,71 mmol) y el clorhidrato de hidroxilamina (0,59 g, 8,56 mmol) en MeOH (29 ml), añadir DIPEA (1,6 ml, 9,13 mmol) y calentar a 70 °C durante la noche. Enfriar a temperatura ambiente, concentrar a presión reducida, añadir agua y ajustar el pH a 5 con 1 N HCl. Extraer con isopropilalcohol al 10 %/DCM (2x). Combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato de sodio, filtrar, y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,19 g, 100 %). Espectro de masa (m/z): 209 (M+H).

10 Preparación 43

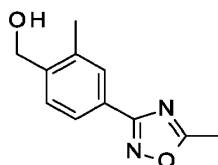
2-Metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo



- 15 Combinar el 4-[(Z)-N'-hidroxycarbamimidoyl]-2-metil-benzoato de metilo (0,34 g, 1,66 mmol) y el anhídrido acético (5,4 g, 51,10 mmol) en un vial con tapón de rosca, sellar y calentar a 100 °C durante la noche. Enfriar a temperatura ambiente, añadir ET₂O, lavar con agua, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar usando cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 50-20 % de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (0,37 g, 97 %). Espectro de masa (m/z): 233 (M+H).
- 20

Preparación 44

- 25 [2-Metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metanol

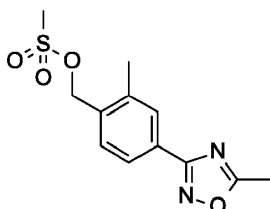


- 30 Combinar el 2-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (0,37 g, 1,61 mmol) en DCM (16 ml), enfriar a 0 °C y añadir diisobutilhidruro de aluminio (1,0 M en THF, 6,2 ml, 6,2 mmol). Agitar durante 10 minutos a 0 °C, calentar a temperatura ambiente y agitar durante la noche. Desactivar con cloruro de amonio saturado, añadir 1 N HCl y extraer con EtOAc (2x). Combinar los extractos orgánicos, secar sobre sulfato de sodio, y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,13 g, 40 %). Espectro de masa (m/z): 205 (M+H).
- 35

Preparación 45

Metanosulfonato de [2-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metilo

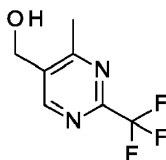
- 40 Combinar [2-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metanol (0,13 g, 0,64 mmol) y trimetilamina (0,18 ml, 1,28 mmol)



en THF (2,5 ml), enfriar a 0 °C y añadir anhídrido metanosulfónico (0,14 g, 0,77 mmol). Agitar durante la noche permitiendo que la reacción se caliente a temperatura ambiente. Añadir ET₂O, lavar con agua seguida de salmuera, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,18 g, 51 %). Espectro de masa (m/z): 283 (M+H).

Preparación 46

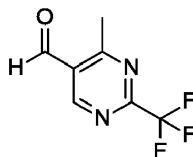
[4-Metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metanol



Disolver ácido 1,5-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico (1,5 g, 7,3 mmol) en 36-dimetoxietano (36 ml) y enfriar a 4 °C. Añadir 4-metilmorfolina (0,81 ml, 7,3 mmol) seguida de isobutil clorofornato (0,95 ml, 7,3 mmol) y agitar durante 15 minutos. Filtrar la solución y enfriar el filtrado a 0 °C. Añadir una solución de borohidruro sódico (0,41 g, 10,8 mmol) en agua (5 ml). Agitar 5 minutos, añadir agua (35 ml) y EtOAc. Separar y recoger la capa orgánica, lavar con salmuera, secar sobre sulfato de sodio, filtrar, y concentrar a la sequedad para dar el compuesto del título (1,16 g, 83 %) como un aceite amarillo. Espectro de masa (m/z): 193 (M+H).

Preparación 47

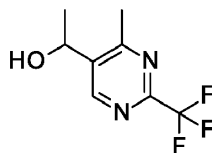
4-Metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carbaldehído



Disolver [4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metanol (1,16 g, 6,04 mmol) en DCM (60 ml) y enfriar a 0 °C. Añadir dióxido de manganeso (2,67 g, 30,7 mmol), calentar a temperatura ambiente y agitar durante 18 horas. Filtrar la mezcla resultante a través de tierra de diatomeas y concentrar el filtrado bajo presión reducida. Purificar con cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 5-0 % de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (0,26 g, 22 %) como un aceite transparente. ¹H NMR (400,13 MHz, d₆-DMSO) δ 10,32 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 2,87 (s, 3H).

Preparación 48

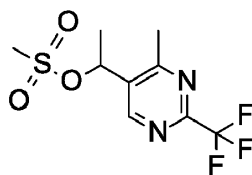
5-[4-Metil-2-(trifluorometil)pirimidin-1-il]etanol



Disolver 4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carbaldehído (700 mg, 3,68 mmol) en ET₂O (37 ml) y enfriar a 0 °C. Añadir gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio (3,0 M en ET₂O, 1,2 ml, 3,6 mmol) y agitar a 0 °C durante 2 horas. Desactivar con cloruro de amonio saturado y añadir agua. Extraer la capa acuosa con Et₂O (4 x), combinar los extractos orgánicos, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,68 g, 89 %) como un aceite amarillo. Espectro de masa (m/z): 207 (M+H).

Preparación 49

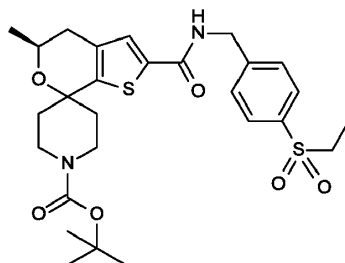
Metanosulfonato de 1-[4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etilo



- 5 Disolver 1-[4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etanol (0,68 g, 3,3 mmol) y TEA (1,2 ml, 8,6 mmol) en THF (17 ml). Añadir el cloruro de metanosulfonilo y agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Concentrar la mezcla bajo presión reducida para obtener el compuesto del título crudo (2,2 g, 30 % de pureza, 71 % de rendimiento) que se usa sin purificación adicional. Espectro de masa (m/z): 285 (M+H).

Preparación 50

- 10 (5'S)-2'-[4-(etilsulfonil)bencil]carbamoil]-5'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 Añadir DIPEA (7,4 ml, 42 mmol), HOBT (1,80 g, 13 mmol) y EDCI (3,13 g, 16,3 mmol) a una suspensión de ácido (5'S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno]-2'-carboxílico (4,44 g, 12,1 mmol) y 4-(etilsulfonilfenil)metanamina (3,42 g, 14,5 mmol) en DCM (100 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 16 horas.
- 20 Añadir agua y extraer con DCM (3 x 100 ml). Combinar los extractos de DCM, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo mediante cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con 50-100 % de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (4,24 g, 64 %) como un sólido blanco. Espectro de masa (m/z): 548 (M+H), 571 (M+NA).
- 25 Preparar los siguientes compuestos esencialmente por el procedimiento de preparación 50 usando la amina apropiada.

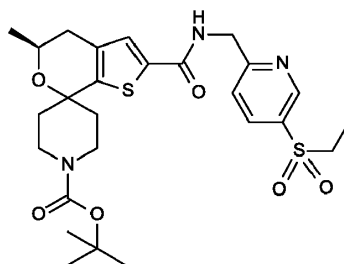
Tabla 7

Nº de preparación	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+1)
51	2'-[4-(Metilsulfonil)bencil]carbamoil]-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo		519,2 (M-H)
52	2'-[4-(etilsulfonil)bencil]carbamoil]-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo		535 (M+H) 557 (M+NA)

Nº de preparación	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+1)
53	(5'R)-2'-[4-(etil sulfonil)bencil]carbamoyl-5'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo		549 (M+H) 571 (M+NA)

Preparación 54

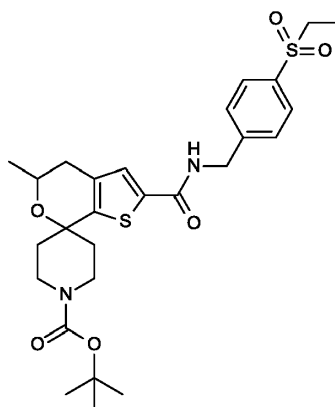
5 (5'S)-2'-([5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}carbamoyl)-5'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 Disolver 1-[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]clorhidrato de metanamina (2,86 g, 10,5 mmol), (5'S)-1-*tert*-butoxicarbonil)-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxílico (3,50 g, 9,52 mmol) y HOBt (1,44 g, 10,5 mmol) en THF anhidro (100 ml) y DMF (50 ml). Añadir DIPEA (4,98 ml, 28,6 mmol) seguido de EDCI (2,01 g, 10,5 mmol) y dejar agitando a temperatura ambiente durante toda la noche. Concentrar bajo presión reducida a ~ 40 % de volumen,
- 15 A continuación, añadir EtOAc. Lavar con bicarbonato de sodio saturado (2x), agua (2x), salmuera (2x), secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Cromatografiar en gel de sílice con el 80 % de EtOAc/hexanos para dar el compuesto del título (4,51 g, 86 %) como una espuma gris. Espectro de masa (m/z): 550 (M+H).

Preparación 55

- 20 Carboxilato de *tert*-butil-2'-[4-(etilsulfonil)bencil]carbamoyl-5'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1

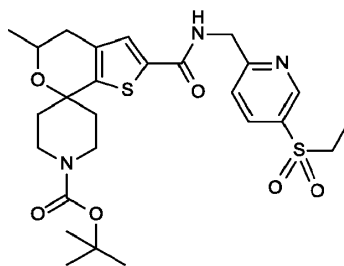


- 25 Añadir T3P® (1,67 mol/l en EtOAc, 15 ml, 26 mmol) a una solución de (4-etilsulfonilfenil)metanamina, clorhidrato (4,8 g, 20 mmol), ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxílico (6,6 g, 17 mmol) y TEA (9,5 ml, 68 mmol), en DCM /66 ml) a 0 °C y agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Añadir

un exceso de clorhidrato de (4-etilsulfonilfenilo)metanamina (0,80 g, 3,4 mmol) y T3P® (1,67 mol/l en etoAc, 2,0 ml, 3,4 mmol) a la mezcla de reacción enfriada a 0 °C y agitar a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Diluir con DCM (100 ml) y desactivar con una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml). Agitar durante 15 minutos y, a continuación, filtrar la capa orgánica a través de un separador de fase y concentrar bajo una presión reducida. Purificar los residuos mediante cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con MeOH: DCM (0:100 a 5:95) para dar el compuesto del título (7,45 g, 76 %) como un sólido blanquecino. Espectro de masa (m/z): 548 (M+H), 571 (M+NA).

Preparación 56

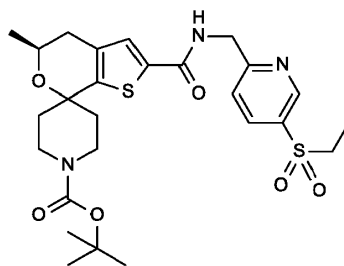
- 10 Carboxilato de *tert*-butil-2'--([5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil)carbamoil)-5'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro [piperidin-4,7'-tieno[2,3,c]pirano]-1



- 15 Disolver clorhidrato de 1-[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metanamina (3,1 g, 13 mmol), ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxílico (3,9 g, 10 mmol) en DCM anhídrido (52 ml). Enfriar a 0 °C y añadir gota a gota trimetilamina (10 ml, 73 mmol) seguida de una solución de 1,67 M de T3P® (8,6 g, 14 mmol) en EtOAc. Dejar que la mezcla se caliente a temperatura ambiente y agitar durante toda la noche. Añadir con cuidado agua (50 ml) y agitar 10 minutos a temperatura ambiente. Extraer la capa acuosa con DCM (2x) y, a continuación, combinar las capas orgánicas. Lavar las capas orgánicas con salmuera, secarlas sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el material crudo con elución cromatográfica de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexanos del 50 % al 100 % para dar el compuesto del título (4,89 g, 83 %) como una espuma amarilla. Espectro de masa (m/z): 550 (M+H).

Preparación 57

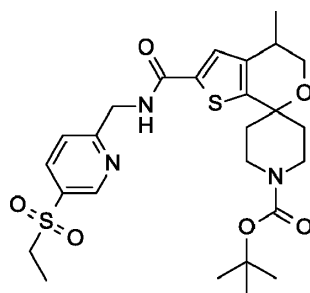
Carboxilato de *tert*-butil(5'S)-2'--([5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil)carbamoil)-5'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3,c]pirano]-1



- 35 Disolver clorhidrato de 1-[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metanamina (2,86 g, 10,5 mmol), ácido (5'S)-1-*tert*-butoxicarbonil)-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxílico (3,50 g, 9,52 mmol) y HOBT (1,44 g, 10,5 mmol) en THF anhídrido (100 ml) y dimetilformamida (50 ml). Añadir DIPEA (4,98 ml, 28,6 mmol) seguido de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y dejarlo con agitación a temperatura ambiente durante la noche. Concentrar bajo presión reducida a ~ 40 % de volumen, a continuación añadir EtOAc. Lavar con bicarbonato de sodio saturado (2x), agua (2x), salmuera (2x), secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Cromatografiar en gel de sílice con un 80 % de EtOAc/hexanos para dar el compuesto del título (4,51 g, 86 %) como una espuma gris. Espectro de masa (m/z): 550 (M+H).

Preparación 58

- 45 Carboxilato de *tert*-butil-2'--([5-(etilsulfonil-2-piridil)metil)carbamoil]-4-metil-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'



- 5 Añadir juntos carboxilato de *tert*-butil-2-bromo-4-metil-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1' (5,68 g, 11,6 mmol), hidrocloreuro de 1-[5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metanamina (3,29 g, 13,9 mmol) y DIPEA (5,05 ml, 28,9 mmol) en tolueno (56,8 ml) seguido de acetato de paladio(II) (85,8 mg, 0,382 mmol) y 4,5-bis-(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (0,429 g, 0,741 mmol). Desgasificar la reacción y rellenar con CO (434 kPa) y, a continuación, calentar a 90 °C durante la noche. Filtrar a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, lavar con EtOAc (2 x 120 ml) y concentrar los disolventes para dar una espuma marrón. Purificar mediante cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (100:0 a 95:5) para dar el producto del título (5,33 g, 71 %) como una espuma marrón. Espectro de masa (m/z): 572 (M+Na).

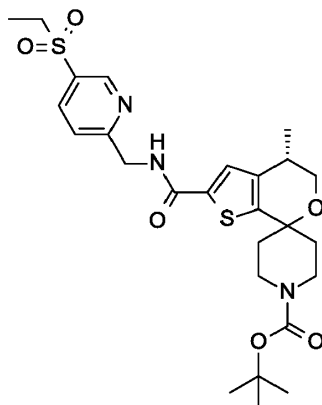
Preparar el siguiente compuesto esencialmente por el procedimiento de preparación 58 usando la amina apropiada.

15 Tabla 8

Nº de preparación	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+1)
59	carboxilato de <i>tert</i> -butil-(5'S)-5'-metil-2'-[[4-(metilsulfonyl)bencil]carbamoil]-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1		535 (M+H)

Preparación 60

- 20 Carboxilato de *tert*-butil(4'S)-2'-([5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metil)carbamoil]-4'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1

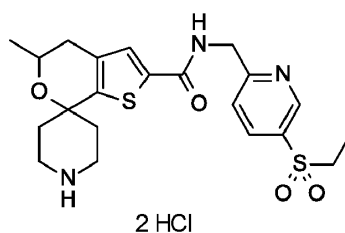


- 25 Enfriar una solución de carboxilato de *tert*-butil(4'S)-4'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1 (2,78 g, 8,59 mmol) en ACN (56 ml) a 0 °C y añadir después NBS (2,2 g, 12,35 mmol) y DMAP (107 mg, 0,865 mmol) y agitar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, concentrar hasta la sequedad y recoger el residuo en DCM. Lavar con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y después salmuera. Recoger el material orgánico, secar

con sulfato de sodio, filtrar y concentrar hasta la sequedad para obtener carboxilato de *tert*-butil(4*S*)-2-bromo-4-metil-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-*c*]piran-7,4'-piperidin]-1' crudo. Espectro de masas 424/426 (M+Na). Cargar un recipiente a presión con carboxilato de *tert*-butil(4*S*)-2-bromo-4-metil-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-*c*]piran-7,4'-piperidin]-1' (3,46 g, 8,59 mmol), hidrocloreto de (5-etilsulfonil)piridin-2-il]metil] (2,44 g, 10,3 mmol) y DIPEA (3,75 ml, 21,5 mmol) en tolueno (34,6 ml) seguido de acetato de paladio(II) (63,5 g, 0,283 mmol) y 4,5-bis-(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (0,328 g, 0,55 mmol). Desgasificar la reacción y rellenar con monóxido de carbono (434 kPa) y, a continuación, calentar a 85 °C durante la noche. Filtrar a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, lavar con EtOAc (2 x 120 ml) y concentrar los disolventes bajo presión reducida. Purificar mediante cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (100:0 a 95:5) para dar el producto del título (2,64 g, 56 %) como espuma marrón. Espectro de masa (m/z): 494 (M-*t*-butilo), 572 (M+Na).

Preparación 61

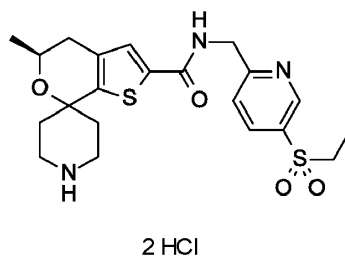
Clorhidrato de de N-[[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil]-5'-metil-4',5'-dihidrospiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-*c*]pirano]-2'-carboxamida



Disolver carboxilato de *tert*-butil-2'--[[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil]carbamoil]-5'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-*c*]pirano]-1 en MeOH (10 ml) y añadir 4 M HCl en dioxano (4,5 ml, 18 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,86 g, 100 %) como un sólido blanco. Espectro de masa (m/z): 450 (M+H-2HCl).

Preparación 62

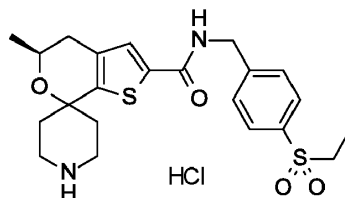
Diclorhidrato de (5'*S*)-N-[[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil]-5'-metil-4',5'-dihidrospiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-*c*]pirano]-2'-carboxamida



Disolver carboxilato de *tert*-butil(5'*S*)-2'--[[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil]carbamoil]-5'-metil-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-*c*]pirano]-1 (1,14 g, 2,0 mmol) en 1,4 dioxano (10 ml) y MeOH (5 ml). Añadir 4 M HCl en dioxano (5,0 ml, 20 mmol) y agitar a la temperatura ambiente durante 2 horas. Concentrar a aproximadamente 10 ml, añadir a continuación ET₂O y agitar vigorosamente durante la noche. Añadir hexanos, filtrar y enjuagar con hexanos para dar el compuesto del título (0,99 g, 91 %) como un sólido amarillo claro. Espectro de masa (m/z): 450 (M+H-2HCl).

Preparación 63

(5'*S*)-N-[4-(Etilsulfonil)bencil]-5'-metil-4',5'-dihidrospiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-*c*]pirano]-2'-carboxamidedihidrocloreto

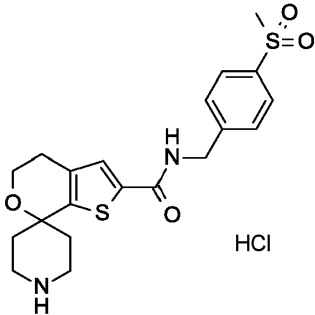
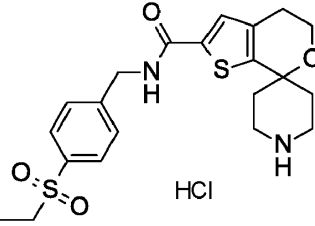
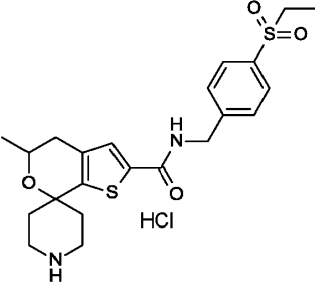
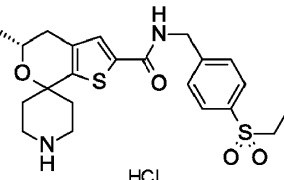
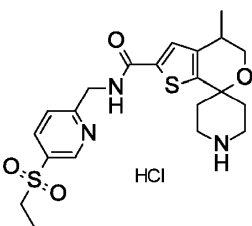


5 Añadir HCl (4 mol/l en 1,4-dioxano, 15,6 ml, 62,4 mmol) a una solución de carboxilato de *tert*-butilo (5'S)-2'-[4-(etilsulfonil)bencil]carbamoil]-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-1 (8,54 g, 15,57 mmol) en DCM seco (50 ml) y calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Filtrar el sólido resultante y enjuagar con DCM. Secar el sólido al vacío para dar el compuesto del título (6,57 g, 87 % crudo). Espectro de masa (m/z): 449 (M+H-HCl).

Preparar los siguientes compuestos esencialmente por el procedimiento de preparación 63.

10

Tabla 9

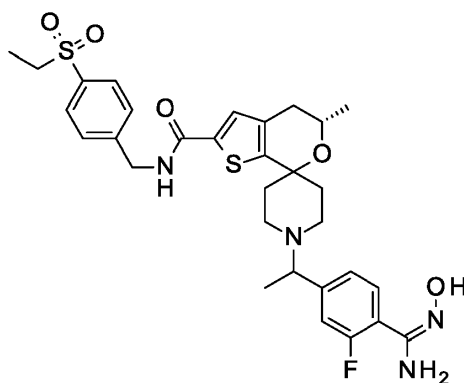
Nº de Preparación	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+1)
64	Clorhidrato de N-[4-(metilsulfonil)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		421,0 (M+H-HCl)
65	Clorhidrato de N-[4-(etilsulfonil)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		435 (M+H-HCl)
66	Clorhidrato de N-[4-(etilsulfonil)bencil]-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		449 (M+H-HCl)
67	Clorhidrato de (5'R)-N-[4-(etilsulfonil)bencil]-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		449 (M+H-HCl)
68	Clorhidrato de N-[(5-etilsulfonil-2-piridil)metil]-4-metil-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]pirano-7,4'-piperidin]-2-carboxamida		450 (M+H-HCl)

Nº de Preparación	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+1)
69*	(4'S)-N-[[5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-4'-metil-4',5'-dihidrospiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		
70*	(5'S)-5'-metil-N-[4-(metil sulfonyl)bencil]-4',5'-dihidrospiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida e		

*Purificar el residuo con cromatografía de intercambio iónico.

Preparación 71

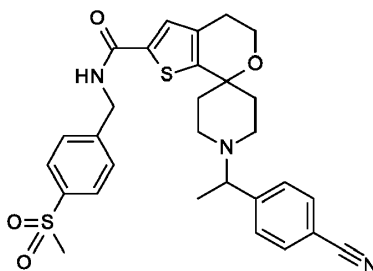
- 5 (5s)-N-[(4-etilsulfonilfenil)metil]-1'-[1-[3-fluoro-4-[(E)-N'-hidroxicarbamimidol]fenil]etil]-5-metil-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-2-carboxamida



- 10 Suspender (5'S)-1-[1-(4-ciano-3-fluorofenil)etil]-N-[4-(etilsulfonyl)bencil]-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida (0,17 g, 0,28 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,029 g, 0,42 mmol) en MeOH (1,5 ml) y añadir DIPEA (0,079 ml, 0,45 mmol), calentar después a 60 °C durante 15 horas. Enfriar a temperatura ambiente, añadir clorhidrato de hidroxilamina adicional (0,029 g, 0,42 mmol) y y, a continuación, reanudar el calentamiento a 60 °C durante 3 horas. Enfriar a temperatura ambiente y concentrar a presión reducida. Volver a disolver el residuo en EtOAc y lavar con agua. Disolver el sólido resultante con MeOH, concentrar después bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,25 g, 138 %) contaminado con sales de succinamida. Usar el material sin purificación adicional. Espectro de masa (m/z): 629 (M+H).
- 15

Preparación 72

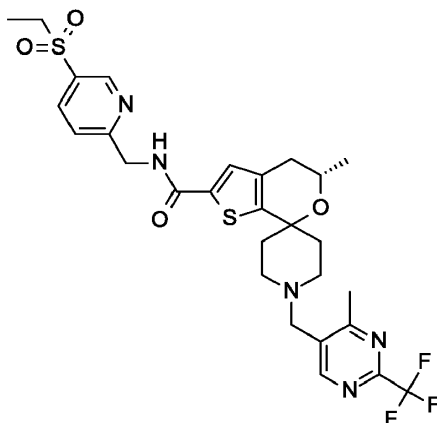
- 20 1-[1-(4-cianofenil)etil]-N-[4-(metilsulfonyl)bencil]-4',5'-dihidrospiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida



Añadir clorhidrato de N-[4-(metilsulfonyl)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida (1 g, 2,19 mmol) y DIPEA (0,68 g, 4,81 mmol) juntos en ACN (25 ml) y añadir 4-(1-bromoetil)benzonitrilo (0,59 g, 2,41 mmol) y agitar la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Diluir la solución con EtOAc y lavar con agua (2x), bicarbonato (2x), salmuera, secar sobre sulfato de sodio y concentrar hasta sequedad. Purificar el residuo con elución de cromatografía de gel de sílice con un gradiente de MeOH/DCM del 0 al 5 % para dar el compuesto del título (1,05 g, 100 % crudo).

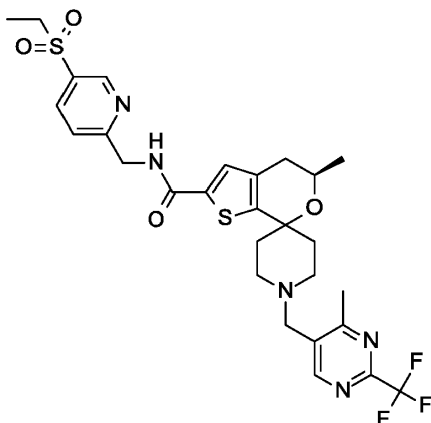
Ejemplo 1

(5'S)-N-[[5-(Etilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-5'-metil-1-[[4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tipireno 2-c][2,3]-2'-carboxamida



Ejemplo 2

(5'R)-N-[[5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-5'-metil-1-[[4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3,c]pirano]-2'-carboxamida

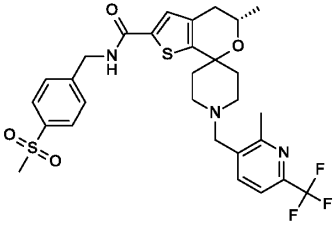


Disolver [4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metanol (0,53 g, 2,22 mmol) en DCM (5 ml) y añadir TEA (1,0 ml, 7,10 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonylo (0,2 ml, 3 mmol). Agitar la mezcla durante 45 minutos. Diluir con DCM y lavar con agua, pasar después la mezcla de reacción a través de un separador de fase y concentrar bajo presión

reducida para dar un intermedio de metanosulfonato de [4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metilo. A un recipiente de separación, añadir ACN (20 ml) a clorhidrato de N-[[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil]-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida (1,08 g mmol, 2,23 solución) y añadir DIPEA (2,0 ml, 11,5 mmol) y agitar hasta que todo esté disuelto. Añadir metanesulfonato de [4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metilo y calentar la mezcla a 50 °C durante 1,5 horas, enfriar después a temperatura ambiente y concentrar bajo presión reducida. Añadir DCM, lavar con bicarbonato de sodio saturado y pasar la mezcla a través del separador de fase. Concentrar la capa orgánica bajo presión reducida y cromatografiar en elución de gel de sílice con un gradiente de EtOH/cloroformo del 0 % al 10 % para dar los compuestos racémicos del título racémico. Separar la mezcla racémica mediante cromatografía quiral mediante SFC [columna AD-IC (30 x 250 mm, 5 µ) y eluyendo con IPA al 50 % (20 mM NH₃) a 125 ml/min, inyección de 8,5 ml (200 mg) cada 16 minutos; Temperatura = 35 °C, contrapresión = 100 bares, detección UV a 260 nm]. Condiciones analíticas: SFC (220 nm UV), columna: AD-IC 30 x 250 mm, 5 µ, fase móvil: 50 % IPA (20 mM NH₃). Disolver los productos separados en ACN (0,6 ml) y dejar cristalizar después a temperatura ambiente. Retirar el exceso de disolvente bajo una corriente de N₂ para dar el compuesto del título del ejemplo 1, 0,41 g, 44 %, >99 % ee, Rt = 1,85 minutos, espectro de masa (m/z): 624 (M+H) y ejemplo 2, 0,41 g, 44 %, 97,9 % ee, Rt = 2,59 minutos, espectro de masa (m/z): 624 (M+H)).

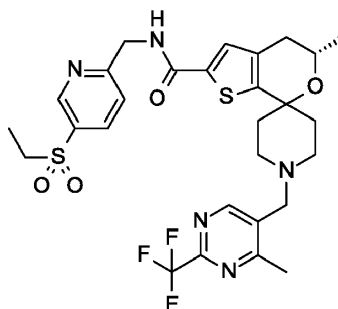
Preparar el siguiente compuesto esencialmente por el procedimiento del ejemplo 1. La temperatura de reacción puede oscilar entre 50 °C y 65 °C.

Tabla 10

Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
3*	(5'S)-5'-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-{ [2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		608,3
*Reacción agitada a temperatura ambiente durante la noche usando material de inicio quiral y purificación de sílice.			

Ejemplo de síntesis alternativa 1

(5'S)-N-[[5-(Etilsulfonil)piridin-2-il]metil]-5'-metil-1-{[4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida



Disolver clorhidrato de (5'S)-N-[[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil]-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida (3,0 g, 4,9 mmol) y metanosulfonato de [4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil en ACN anhídrido (65 ml), añadir a continuación DIPEA (5,1 ml, 28 mmol) y calentar a 65 °C durante 1,75 horas. Enfriar a temperatura ambiente y concentrar a presión reducida. Añadir DCM, lavar con agua, seguida de salmuera y pasar la mezcla a través de un separador de fase. Concentrar la capa orgánica bajo presión reducida y cromatografiar en elución de gel de sílice con un gradiente de MeOH/DCM del 0 % al 5 %. Recristalizar el material de ACN, filtrar, enjuagar con ET₂O y secar el sólido resultante en un horno de vacío para dar el compuesto del título (1,65 g, 54 %). Espectro de masa (m/z): 624 (M+H).

Preparar los siguientes compuestos esencialmente por el procedimiento del ejemplo alternativo 1. La temperatura de

reacción puede variar de temperatura ambiente a unos 40-70 °C y el tiempo de reacción puede variar de 1 hora a 3 días.

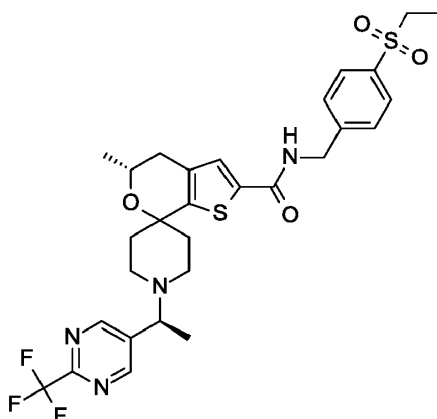
Tabla 11

Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
4*	1-(4-Ciano-5-metoxi-2-metilbencil)-N-[4-(etilsulfonil)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		594,2 (M+H)
5*	(5'S)-N-[4-(Etilsulfonil)bencil]-5'-metil-1-{[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		622,3 (M+H)
6*	(5'S)-N-[4-(Etilsulfonil)bencil]-1-{1-[5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		640,2 (M+H)
7*	(5'R)-N-[4-(etilsulfonil)bencil]-1-{1-[5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		640,2 (M+H)
8	(5'S)-N-[4-(Etilsulfonil)bencil]-5'-metil-1-[2-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		635,2 (M+H)

Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
9*	(5'S)-N-[4-(Etilsulfonil)bencil]-1-[[5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran-2'-carboxamida]		626,2 (M+H)
10*	(5'R)-N-[4-(Etilsulfonil)bencil]-1-{ [5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran-2'-carboxamida]		626,2 (M+H)
11*	Isómero 1 de (5'S)-N-[4-(Etilsulfonil)bencil]-5'-metil-1-{1-[4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]-2'-carboxamida		637 (M+H)
12*	Isómero 2 de (5'S)-N-[4-(Etilsulfonil)piridin-2-il]metil]-5'-metil-1-{1-[4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		638 (M+H)
*Añadir KI (1 equivalente) con el metanosulfonato apropiado.			

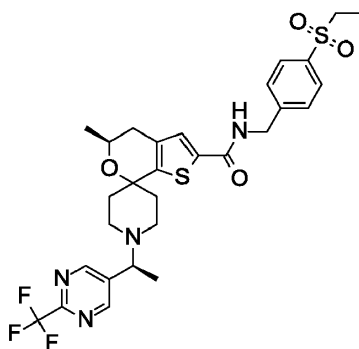
Ejemplo 13

5 (5'R)-N-[4-(etilsulfonil)bencil]-5'-metil-1-((1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil)-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida



Ejemplo 14

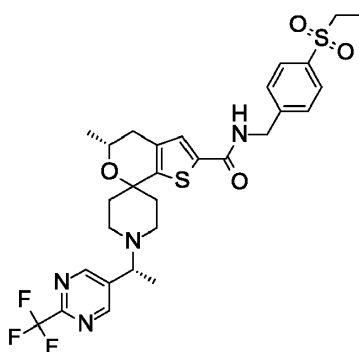
- 5 (5'^S)-N-[4-(etilsulfonil)bencil]-5'-metil-1-{(1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida



10 **Ejemplo 15**

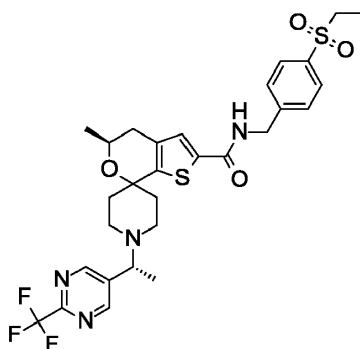
- (5'^R)-N-[4-(etilsulfonil)bencil]-5'-metil-1-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida

15



Ejemplo 16

- 20 (5'^S)-N-[4-(Etilsulfonil)bencil]-5'-metil-1-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida



Suspender clorhidrato de N-[4-(etilsulfonyl)benzyl]-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida (14,09 g, 26,44 mmol) y 5-(1-bromoetil)-2-trifluorometilpirina (8,767 g, 34,37 mmol) en ACN (5 ml/g, 55,2 g, 1340 mmol, 70,47 ml) y DIPEA (27,7 ml, 158,6 mmol) calentar a continuación la mezcla de reacción durante 75 minutos a 60 °C. Concentrar la mezcla hasta sequedad, diluir con DCM (200 ml), lavar con agua (200 ml) y salmuera (200 ml). Secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar el residuo bajo presión reducida. Purificar los residuos mediante cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con MeOH: DCM (0:100 a 5:95) para dar la mezcla racémica (11,1g). Separar los enantiómeros con cromatografía quiral mediante SFC [columna AD-H (30 x 250 mm, 5 µm) con IPA al 35 % (20 mm NH₃) a 280 ml/minuto, inyección de 8 ml (175 mg por inyección) cada 8 minutos, temperatura = 35 °C, contrapresión = 100 bares, detección UV a 260 nm]. Liofilizar en ACN/agua (1:2) para obtener los compuestos del título. Condiciones analíticas: SFC (220 nm UV), columna: AD-H 100 x 4,6 mm, 5 µm, fase móvil: IPA al 27 % (1 % de 2 M NH₃ en MeOH)/CO₂ al 73 %, isocrático, temperatura de columna de 35 °C, caudal = 5 ml/minuto, contrapresión = 100 bares]. El compuesto del título del ejemplo 13 (2,66 g, 15 %, 100 % ee, Rt = 1,70 minutos), espectro de masas (m/z): 623 (M+H), el compuesto del título del ejemplo 14 (2,78 g, 16 %, 98,64 % ee, 97,3 % DE, Rt = 2,10 minutos), espectro de masas (m/z): 623 (M+H) y el compuesto del título del ejemplo 15 (2,74 g, 16 %, 98 % ee, 96,5 % de, Rt = 2,60 minutos), espectro de masa (m/z): 623 (M+H). Purificar de nuevo el ejemplo 16 con cromatografía quiral mediante SFC usando las mismas condiciones para eliminar isómeros menores y liofilizarlos en ACN/agua para obtener el compuesto del título del ejemplo 16 (2,60 g, 16 %, 100 % ee), Rt = 4,02 minutos, espectro de masa (m/z): 623 (M+H).

Asignar la configuración absoluta de estos materiales a través de VCD. Espectrómetro VCD = ChiralIR-2X con DualPEM; 8,9 mg/100 µL, 4,6 mg/100 µL; resolución = cm⁻¹; PEM = 1400 cm⁻¹; 72000 escaneos, 24 horas; celda BaF₂, longitud de ruta = 100 µm. Campos de fuerza usados en los cálculos de MolMec = MMF94S, MMFF, SYBYL. Metodología y bases para los cálculos de DFT = SFRF-B3LYP/6-31G(d). Nivel de confianza = 99 %.

Preparación alternativa del ejemplo 14

(5' S)-N-[4-(etilsulfonyl)benzyl]-5'-metil-1-[(1S)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida

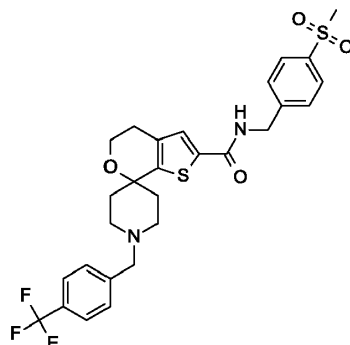
Ejemplo de preparación alternativa 16

(5'S)-N-[4-(Etilsulfonyl)benzyl]-5'-metil-1-[(1R)-1-[2-(tnfluorometil)pirimidin-5-il]etil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida

Suspender clorhidrato de (5'S)-N-[4-(etilsulfonyl)benzyl]-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran-2'-carboxamida (10,73 g, 22,11 mmol) y 5-(1-bromoetil)-2-(trifluorometil)piridina (6,85 g, 26,85 mmol) en ACN (100 ml) y añadir carbonato de potasio (5,00 g, 36,17 mmol). Calentar la mezcla de reacción para reflujo durante 2 horas. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente, añadir carbonato de potasio (10,00 g, 72,34 mmol) y agitar durante 18 horas. Añadir carbonato de potasio (2,50 g, 18,08 mmol) y calentar para reflujo durante 1 hora, enfriar a continuación a temperatura ambiente. Filtrar la mezcla y enjuagar con EtOAc, concentrar después la mezcla bajo presión reducida. Diluir la mezcla con EtOAc (100 ml), lavar con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar el residuo bajo presión reducida para producir los productos crudos (14,74 g). Separar los enantiómeros con cromatografía quiral mediante SFC [columna AD-H (5 x 15 cm, con IPA al 27 % (20 mm NH₃) a 300 ml/minuto, inyección de 8 ml (175 mg por inyección) cada 8 minutos, temperatura = 35 °C, contrapresión = 100 bares, detección UV a 280 nm]. Condiciones analíticas: SFC (220 nm UV), columna: AD-H 100 x 4,6 mm, 5 µm, fase móvil: 40 % IPA/60 % CO₂, isocrático. Disolver los productos separados en ACN (5 ml) y dejar cristalizar a temperatura ambiente. Retirar el exceso de disolvente bajo una corriente de N₂ para dar el compuesto del título del ejemplo 14 (5,35 g, 39 %, >99 % ee, >99 % de, Rt = 0,95 minutos), espectro de masa (m/z): 623 (M+H) y el compuesto del título del ejemplo 16 (5,49 g, 40 %, >99 % ee, >99 % de, Rt = 1,68 minutos), espectro de masas (m/z): 623 (M+H).

Ejemplo 17

N-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1-[4-(trifluorometil)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida



5

10

Suspender clorhidrato de N-[4-(metilsulfonyl)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida (0,95 g, 2,08 mmol) y bromuro de 4-trifluorometilbencil (0,55 g, 2,29 mmol) en ACN (42 ml/g, 40 ml) y añadir DIPEA (0,80 ml, 4,57 mmol), a continuación agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. Concentrar la mezcla hasta la sequedad, diluir con EtOAc, lavar con bicarbonato de sodio saturado acuoso, y salmuera. Secar con sulfato de sodio, filtrar y concentrar el residuo bajo presión reducida. Purificar el residuo mediante cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH:DCM (0:100 a 5:95) y liofilizar para dar el compuesto del título (0,84 g, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco. Espectro de masa (m/z): 579 (M+H).

15

Preparar los siguientes compuestos esencialmente por el procedimiento del ejemplo 17 usando el material de partida apropiado de bromuro de bencilo o cloruro de bencilo y agitar a una temperatura que oscile entre la temperatura ambiente y unos 75 °C y durante 1-23 horas o más, si procede.

Tabla 12

Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
18	N-[4-(etilsulfonyl)bencil]-5'-metil-1-{ 1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		622,2 (M+H)
19	N-{[5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metil}-5'-metil-1-{ 1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		623,2 (M+H)
20	(5'S)-N-[4-(Etilsulfonyl)bencil] -5'-metil-1-{ 1-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]propil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		650,2 (M+H)

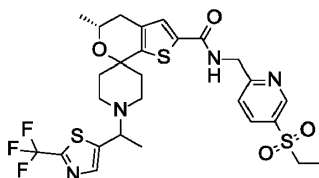
Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
21	(5'S)-N-[4-(Etilsulfonil)bencil]-5'-metil-1-{ 1-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		628,2 (M+H)
22	(5'R)-N-[4(etilsulfonil)bencil]-5'-metil-1-{ 1-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		628,2 (M+H)
23	(5'S)-N-{ [5-(etilo sulfonil)piridin-2-il]metil}-5'-metil-1-{ 1-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		629,2 (M+H)
24	(5'R)-N-{[5-(etilo sulfonil)piridin-2-il]metil}-5'-metil-1-{ 1-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		629,2 (M+H)
25	(5'S)-N-{[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-1-[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		626,2 (M+H)
26	N-[4-(etilsulfonil)bencil]-1-{1-[2-(trifluorometilo)pirimidin-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		609,2 (M+H)

Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
27	1-(4-Ciano-2,6-difluorobencil)-N-[4-(etilsulfonil)bencil]-4',5'-dihidrospiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		586,0 (M+H)
28	1-(4-Ciano-3-metoxibencil)-N-[4-(etilsulfonil)bencil]-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		594,2 (M+H)
29	N-[4-(etilsulfonil)bencil]-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]-4',5'-dihidrospiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		611,2 (M+H)
30	1-(2,4-diclorobencil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-4',5'-dihidrospiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		579,2, 581,2 (M+H)
31	1-(4-Ciano-2,6-dimetilbencil)-N-[4-(etilsulfonil)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		578,2 (M+H)
32	1-(4-Cianobencil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-4',5'-dihidrospiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		536 (M+H)

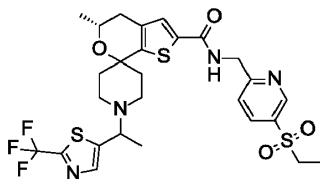
Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
33	1-(4-Clorobencil)-N-[4-(metilsulfonyl)bencil]-4',5'-dihidrospiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		545.547 (M+H)
34	(5'S)-1-[1-(4-Ciano-3-fluorofenil)etil]-N-[4-(etilsulfonyl)bencil]-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		596,2 (M+H)
35	1-[1-(4-cianofenil)etil]-N-[[5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		565,2 (M+H)
36	1-[1-(4-cianofenil)etil]-N-[4-(etilsulfonyl)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		564,2 (M+H)

Ejemplo 37

Isómero 1 de (5'R)-N-[[5-(Etilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-5'-metil-1-{1-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida

**Ejemplo 38**

Isómero 2 de (5'R)-N-[[5-(Etilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-5'-metil-1-{1-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida



- 5 Solubilizar (5'R)-N-[[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil]-5'-metil-1-{1-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil}-4',5'-
 10 dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida (137 mg) en una mezcla de MeOH (1,5 ml), DCM (0,2 ml) y enjuagar con MeOH (1 ml). Separar los isómeros de (5'R)-N-[[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil]-5'-metil-1-{1-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida con cromatografía quiral mediante HPLC [columna Chiralpak IA (30 x 250 mm) con 20 % ACN : 80 % IPA (con 0,2 % IPAm) a 20 ml/min, 2,7 ml de volumen total, inyección de 0,2 ml (aprox. 10,1 mg por inyección), detección de UV a 225 nm (monitorizada a 250 nm)]. Condiciones analíticas: 4/1 Detección de IPA(0,2 % IPAM)/ACN 1,0 ml/min, columna Chiralpak IA (4,6 x 150 mm)] detección a 225 nm. Obtener el isómero 1 del ejemplo 37 (47,78 mg, de >99 %, Rt=3,22 minutos) y el isómero 2 del ejemplo 38 (42 mg). Volver a procesar el isómero 2 del ejemplo 38 usando las mismas condiciones para obtener el isómero 2 del ejemplo 38 (26,23 mg, de 91,4 %, Rt=4,24 minutos). Liofilizar para dar los compuestos del título del isómero 1 del ejemplo 37 (43 mg, 30,7 %). Espectro de masa (m/z): 629,2 (M+H) e isómero 2 del ejemplo 38 (23 mg, 16,4 %). Espectro de masa (m/z): 629,2 (M+H) como sólidos blancos.

- 20 Purificar los siguientes compuestos esencialmente mediante el procedimiento de los ejemplos 37 y 38 mediante cromatografía quiral HPLC o cromatografía quiral SFC. Un sistema SFC típico es la columna: Chiralpak AD-H, 20 x 150 mm; fase móvil: 40 % EtOH (con 0,2 % IPAM): 60 % CO₂; caudal: 80 ml/min; punto de ajuste de BPR: 100 bares; temperatura BPR: 20 °C; temperatura de la columna: 40 °C; detección: 280 nm.

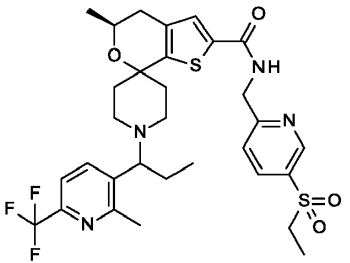
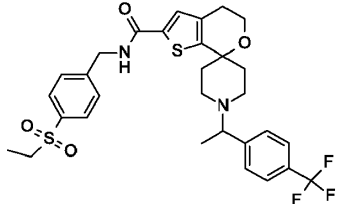
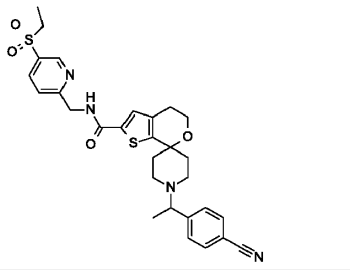
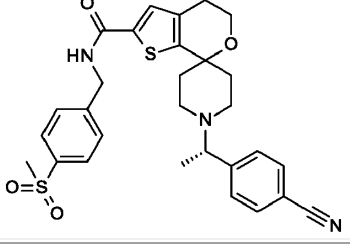
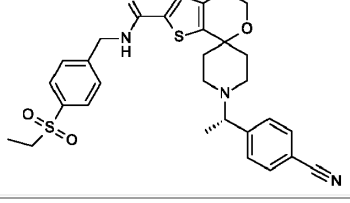
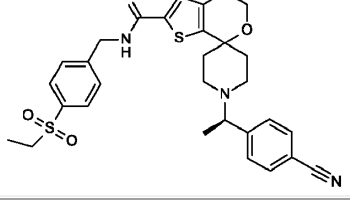
Tabla 13

Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
39	Isómero 1 de (5'S)-N-[4-(Etilsulfonil)bencil] - 1-{1-[5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]-2'-carbopiramide		640,2 (M+H)
40	Isómero 2 de (5'S)-N-[4-(Etilsulfonil)bencil] - 1-{1-[5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]-2'-carbopiramide		640,2 (M+H)

Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
41	Isómero 1 de N-[4-(etilsulfonil)bencil]-5'-metil-1-{ 1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		622,2 (M+H)
42	Isómero 2 de N-[4-(etilsulfonil)bencil]-5'-metil-1-{ 1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		622,2 (M+H)
43	Isómero 3 de N-[4-(etilsulfonil)bencil]-5'-metil-1-{ 1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		622,2 (M+H)
44	Isómero 4 de N-[4-(etilsulfonil)bencil]-5'-metil-1-{ 1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		622,2 (M+H)
45	Isómero 1 de N-{[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-5'-metil-1-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		623,2 (M+H)
46	Isómero 2 de N-{[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-5'-metil-1-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		623,2 (M+H)

Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
47	Isómero 4 de N-[[5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-5'-metil-1-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		623,2 (M+H)
48	Isómero 1 de (5'S)-N-[4-(Etilsulfonyl)bencil] - 5'-metil-1-{ 1-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]propil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		650,2 (M+H)
49	Isómero 2 de (5'S)-N-[4-(Etilsulfonyl)bencil] - 5'-metil-1-{ 1-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]propil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		650,2 (M+H)
50	Isómero 1 de (5'S)-N-[4-(Etilsulfonyl)bencil] - 5'-metil-1-{1-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		628,2 (M+H)
51	Isómero 2 de (5'S)-N-[4-(Etilsulfonyl)bencil] - 5'-metil-1-{1-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		628,2 (M+H)
52	Isómero 1 de (5'R)-N-[4-(Etilsulfonyl)bencil] - 5'-metil-1-{ 1-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		628,2 (M+H)
53	Isómero 2 de (5'R)-N-[4-(Etilsulfonyl)bencil] - 5'-metil-1-{ 1-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		628,2 (M+H)

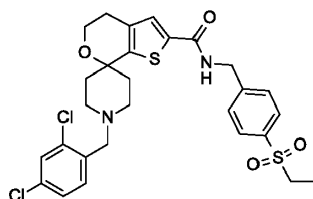
Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
54	Isómero 1 de (5'S)-N-[[5-(Etilsulfonil)piridin-2-il]metil]-5'-metil-1-{1-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		629,2 (M+H)
55	Isómero 2 de (5'S)-N-[[5-(Etilsulfonil)piridin-2-il]metil]-5'-metil-1-{1-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-carboxamida		629,2 (M+H)
56	Isómero 1 de N-[4-(etilsulfonil)bencil]-1-{1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxisamida		609,2 (M+H)
57	Isómero 2 de N-[4-(etilsulfonil)bencil]-1-{1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxisamida		609,2 (M+H)
58	Isómero 1 de 1-(4-ciano-3-metoxibencil)-N-[4-(etilsulfonil)bencil]-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		594,2 (M+H)
59	Isómero 2 de 1-(4-ciano-3-metoxibencil)-N-[4-(etilsulfonil)bencil]-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		594,2 (M+H)

Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
60	Isómero 1 de (5'S)-N-[[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil]-5'-metil-1-{1-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]propil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		651,2 (M+H)
61	Isómero 1 de N-[4-(etilsulfonil)bencil]-1-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida isómero 1		607,2 (M+H)
62	Isómero 2 de 1-[1-(4-cianofenil)etil]-N-[[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		565,2 (M+H)
63	1-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		550,2 (M+H)
64	1-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-N-[4-(etilsulfonil)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		564,2 (M+H)
65	1-[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]-N-[4-(etil sulfonil)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		564,2 (M+H)

Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
66	Isómero 1 de (5'S)-N-[4-(Etilsulfonil)bencil] - 5'-metil-1-{1-[4-metil-2-(trifluorometilo)pirimidin-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida 1		637 (M+H)
67	Isómero 2 de (5'S)-N-[4-(etilsulfonil)bencil] - 5'-metil-1-{1-[4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		637 (M+H)
68	Isómero 1 de (5'S)-N-{[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-5'-metil-1-{1-[4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		638 (M+H)
69	Isómero 2 de (5'S)-N-{[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-5'-metil-1-{1-[4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		638 (M+H)

Ejemplo 70

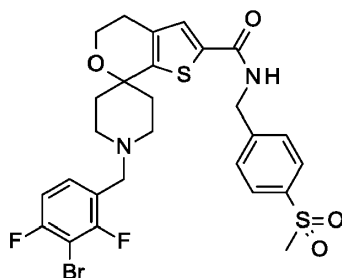
1-(2,4-diclorobencil)-N-[4-(etilsulfonil)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida



Combinar ácido 1'-[(2,4-diclorofenil)metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-2-carboxílico (600 mg, 1,455 mmol), clorhidrato de (4-etilsulfonilfenilo)metanamina (0,377 g, 1,60 mmol), HBTU (686 ml, 1,75 mmol), TEA (1 ml, 7,17 mmol) y DCM (15 ml) y agitar durante 4 horas. Desactivar la reacción con agua y extraer con EtOAc (3x). Combinar los extractos orgánicos, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para dar un residuo incoloro. Añadir acetonitrilo al residuo y sonicar. Filtrar el residuo y secar en un horno al vacío a 50 °C durante la noche para dar el compuesto del título (627 mg, 72,6 %). Espectro de masa (m/z): 593,2/595,2 (M+H).

Ejemplo 71

1-(3-Bromo-2,4-difluorobenzil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida



Disolver clorhidrato de N-[4-(metilsulfonil)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida (0,30 g, 0,66 mmol) y 3-bromo-2,4-difluoro-benzaldehído (0,43 g, 1,97 mmol) en DCM (0,05 M, 13 ml) y añadir DIPEA (0,34 ml, 1,97 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0,69 g, 3,28 mmol), sellar a continuación el recipiente y calentar a 40 °C durante 18 horas. Enfriar a temperatura ambiente y añadir agua. Extraer la capa acuosa con DCM (3x) y combinar los extractos orgánicos. Concentrar el material a presión reducida y purificar el residuo mediante cromatografía en gel de sílice rotativa, eluyendo con amoníaco 2 M en MeOH:DCM (3:97-5:95) para dar el compuesto del título (0,368 g, 90 %) como una espuma blanca. Espectro de masa (m/z): 627 (M+H).

Preparar los siguientes compuestos esencialmente por el procedimiento del ejemplo 71. El tiempo de reacción puede variar de unas 3 horas a toda la noche.

Tabla 14

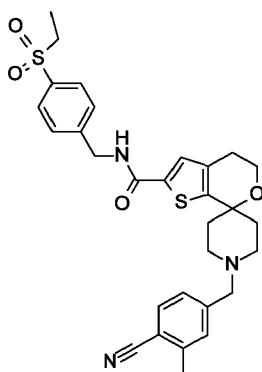
Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
72	(5'S)-N-[[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil]-5'-metil-1-[[5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		615,1 (M+H)

Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/z) (M+H)
73	(5'S)-N-[4-(Etilsulfonyl)bencil]-5'-metil-1-{ [5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2-carboxamida		614,0 (M+H)
74	(5'S)-N-{ [5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metil}-5'-metil-1-{ [2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida		615,2 (M+H)

Ejemplo 75

1-(4-Ciano-3-metilbencil)-N-[4-(etilsulfonyl)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida

5

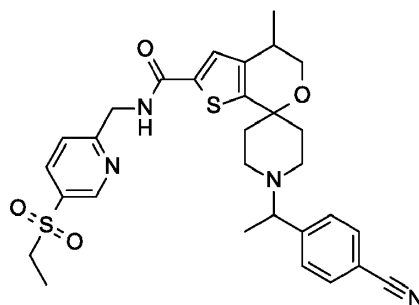


En un vial para microondas, disolver el clorhidrato de N-[4-(etilsulfonyl)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida (0,25 g, 0,53 mmol) y 4-formil-2-metil-benzonitrilo (0,12 g, 0,83 mmol) en DMF (8 ml) y agua (2 ml). Sellar el recipiente y calentar en un microondas a 100 °C durante 5 minutos. Enfriar a temperatura ambiente y añadir a una solución de triacetoxiborohidruro de sodio (0,23 g, 1,06 mmol) en DMF (5 ml). Agitar la reacción 12 horas y extraer con DCM. Concentrar la capa orgánica bajo una corriente de nitrógeno y purificar mediante cromatografía flash de gel de sílice usando EtOAc/hexanos para dar el compuesto del título (0,14 g, 47 %) como una espuma blanca. Espectro de masa (m/z): 564 (M+H).

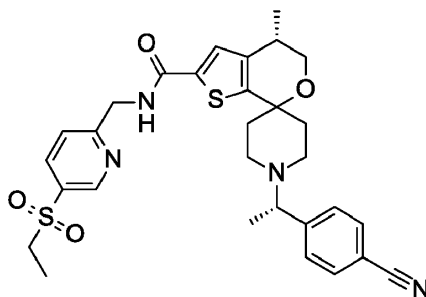
Ejemplo 76

1-[1-(4-cianofenil)etil]-N-{[5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metil}-4'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida

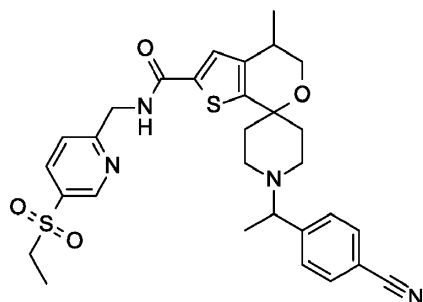
20

**Ejemplo 77**

- 5 (4'S)-1-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-N-[[5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-4'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida

**Ejemplo 78**

Isómero de 1-[1-(4-cianofenil)etil]-N-[[5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-4'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxisamida

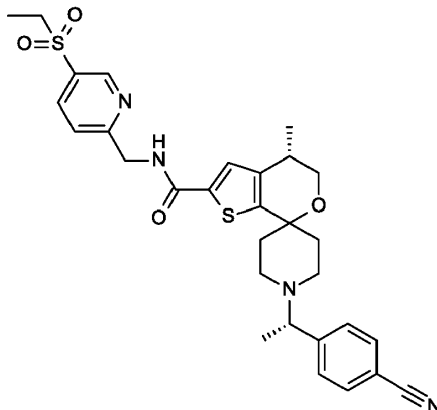


Suspender clorhidrato de N-[(5-etilsulfonyl-2-piridil)metil]-4-metil-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]pirano-7,4'-piperidin]-2-carboxamida (1,02 g, 1,57 mmol) y 4-(1-bromoetil)benzonitrilo (0,439 g, 1,98 mmol) en ACN seco (11 ml) y añadir DIPEA (2,75 ml, 15,7 mmol), calentar a continuación la mezcla de reacción a 60 °C durante 2,5 horas. Añadir el exceso 4-(1-bromoetil)benzonitrilo (0,226 g, 1,02 mmol) y calentar a 50 °C durante la noche. Concentrar hasta la sequedad y purificar el residuo con un cartucho SCX y eluir con MeOH (150 ml) seguido de 2 N NH₃ en MeOH (150 ml). Purificar más con cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (0:100 a 10:90) para dar el compuesto del título del ejemplo 76 (0,898 mg, 91 %) como una espuma de naranja. Separar los isómeros con cromatografía quiral mediante SFC, columna AD-H (30 x 250 mm, 5 µ) con IPA al 60 % (20 mM NH₃) a 100 ml/minuto, inyección de 2 ml cada 8 minutos, temperatura = 35 °C, contrapresión = 100 bares, detección UV a 260 nm, para obtener el ejemplo 78, el isómero 4 y una mezcla impura del ejemplo 77. Reprocesar el ejemplo 77 con cromatografía quiral mediante SFC, columna OD-H (21,2 x 250mm, 5 µ) con MeOH al 35 % (20 mM NH₃) a 70 ml/minuto, inyección de 2,4 ml cada 384 segundos, temperatura = 35 °C, contrapresión = 100 3 M NH₂ 2 bares, detección UV a 260 nm. Liofilizar en ACN/agua (1:2) para obtener el compuesto del título del ejemplo 77. Condiciones analíticas: SFC (220 nm UV), columna: AD-H 100 x 4,6 mm, 5 µ, fase móvil: IPA al 40 % (1 % de MeOH/CO₂ al 73 %, isocrático, temperatura de columna de 35 °C, caudal = 5 ml/minuto, contrapresión = 100 bares. El compuesto del título del ejemplo 77 (0,144 g, 18 %, R_t = 2,66 minutos), espectro de masa (m/z): 579 (M+H), y el compuesto del título del ejemplo 78, (0,173 g, 20 %, 100 % ee, R_t = 6,58 minutos), espectro de masa (m/z): 579 (M+H).

Ejemplo de preparación alternativa 77

(4'S)-1-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-N-[[5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-4'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2-carboxamida

5



Añadir (4'S)-N-[[5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-4'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida (1,28 g, 2,672 mmol) a una suspensión de metanosulfonato de [(1R)-1-(4-cianofenil)etilo] (1,34 g, 4,94 mmol) y carbonato potásico (1,48 g, 10,69 mmol) en ACN (12,8 ml) y agitar a temperatura ambiente. Añadir el exceso de carbonato de potasio (0,369 g, 2,67 mmol) después de aproximadamente 22 horas y mantener la agitación durante más de 24 horas. Diluir con MeOH, filtrar el inorgánico y concentrar hasta la sequedad. Purificar los residuos mediante cromatografía de intercambio iónico y cromatografía flash en sílice (DCM/MeOH: 0:100 a 5:95). Liofilizar el residuo para obtener el compuesto del título (649,75 mg, 42 %). Disolver el residuo restante en DCM, retirar el disolvente y liofilizar para obtener un segundo lote del compuesto del título con un rendimiento combinado (810,13 mg, 52 %). Condiciones analíticas: SFC (220 nm UV), columna: De-H 100 x 4,6 mm, 5 μ , fase móvil: 27 % MeOH (1 % de 2 M NH_3 en MeOH)/73 % CO_2 , isocrático, temperatura de columna 35 °C, caudal = 5 ml/minuto, contrapresión = 100 bares, 100 % ee, R_t =3,86 minutos. Espectro de masa (m/z): 579 (M+H), 601 (M+NA).

10

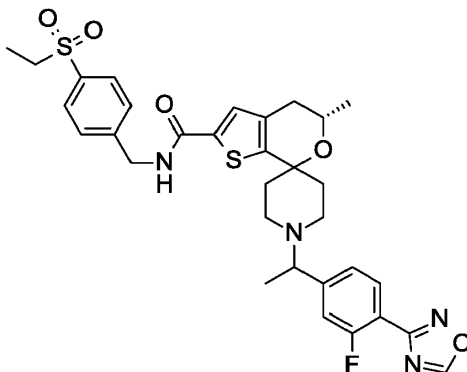
15

20

Ejemplo 79

(5'S)-N-[4-(Etilsulfonyl)bencil]-1'-[1-[3-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]etil]-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida

25



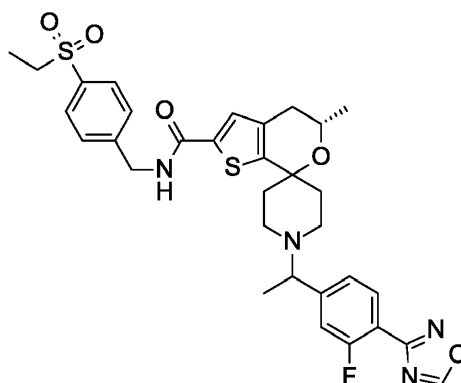
En un vial con tapón de rosca que contiene (5S)-N-[(4-etilsulfonylfenil)metil]-1'-[1-[3-fluoro-4-[(E)-N'-hidroxicarbamimidoyl]fenil]etil]-5-metil-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]pirano-7,4'-piperidina]-2-carboxamida (0,24 g, 0,39 mmol) y ortoformato de trimetilo (0,95 g, 9,0 mmol), añadir trifloruro de boro dietil eterato (0,005 g, 0,039 mmol), sellar a continuación el vial y calentar a 100 °C durante la noche. Enfriar a temperatura ambiente y purificar el residuo resultante mediante cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con MeOH (3 %)/EtOAc (50-80 %)/hexanos para dar el compuesto del título (0,11 g, 44 %). Espectro de masa (m/z): 639 (M+1).

30

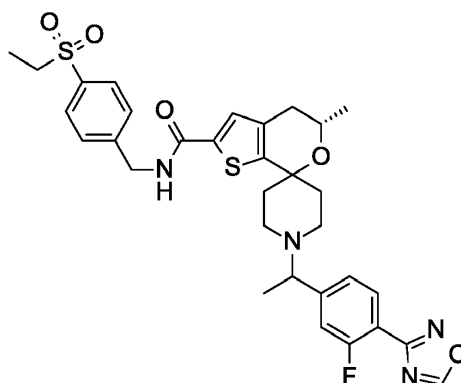
35

Ejemplo 80

Isómero 1 de (5'S)-N-[4-(Etilsulfonyl)bencil]-1'-[1-[3-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]etil]-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida

**Ejemplo 81**

- 5 Isómero 2 de (5'S)-N-[4-(Etilsulfonyl)benzil]-1-{1-[3-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]etil}-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida



- 10 Separar los enantiómeros de (5'S)-N-[4-(etilsulfonyl)benzil]-1-{1-[3-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]etil}-5'-metil-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida, ejemplo 67, con cromatografía quiral: Columna AI Chiralpak (30 x 250 mm, con 40 % de ACN/60 % de EtOH con 20 mm de NH₃ a 30 ml/minuto, inyección de 0,3 ml (70 mg por inyección). Condiciones analíticas: AI Chiralpac (4,6 x 150 mm, 225 nm), eluyendo con 3/2 ETOH/ACN 0,2 % IPAM, velocidad de flujo 1,0 ml/minuto y aislar el compuesto título del ejemplo 80 (39 mg, 37 %, R_t=2,35, 100 % de), espectro de masa (m/z): 639 (M+1) y ejemplo 81 (33 mg, 31 %, R_t = 4,25, >99 % DE), espectro de masa (m/z): 639 (M+1).

Ensayos biológicosInhibidores de unión RORα, β y γ

- 25 El receptor huérfano alfa (hRORα) relacionado con el RAR humano marcado con His, el receptor huérfano beta (hRORβ) relacionado con el RAR humano y el receptor huérfano gamma (hRORγ) relacionado con el RAR humano se usan para los ensayos de unión del receptor-ligando para determinar los valores K_i. A continuación se proporcionan los procedimientos habituales.

- 30 Los ensayos de unión de competencia de receptores se realizan en un tampón compuesto de DPBS (1 l) (HyClone #SH30028,03), 2,2 g de fracción de BSA v (Roche #9048-46-8), 100 ml de glicerol (Fischer #56-81-5) y 40 ml de DMSO (grado reactivo). Los pocillos finales contienen 20 µg/ml de aprotinina y 20 µg/ml de leupeptina y 10 µM de Pefabloc. Normalmente, los ensayos de unión a receptores incluyen ligandos marcados por radio, tales como 7 nM [³H]-25-hidroxicolesterol para la unión alfa, 20 nM ácido [³H]-3-[[4-[[3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]metoxi]-N,2-dimetil-anilino]metil]benzoico para la unión beta, y 6 nM [³H]-25-hidroxicolesterol para la unión gamma, y 0,5 µg de receptor RORα, 0,03 de receptor RORβ o 0,13 µg de receptor RORγ por pocillo. Los ensayos suelen ejecutarse en formato de 96 pocillos. Se añaden compuestos de ensayo de competencia a diversas concentraciones que van desde aproximadamente 0,4 nM a 25 µM. La unión no específica se determina en presencia de 250 nM 25-hidroxicolesterol para las uniones RORα y RORγ, 250 nM de ácido 3[[4-[[3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]metoxi]-N,2-dimetil-anilino]metil]benzoico para la unión RORβ. Las soluciones de muestra, etiqueta y receptor se combinan en una placa de ensayo de 96 pocillos (Costar 3632) y se incuban durante la noche a temperatura ambiente; a continuación, se

añaden a cada reacción microesferas de 2-5 μ l (Amersham YSI (25 micras) de cobre His-tag Spa Beads, #RPNQ0096) para obtener una concentración final de microesferas de 1 mg/pocillo. Las placas se mezclan durante 30 minutos en un agitador orbital a temperatura ambiente. Después de una incubación de 4 horas, las placas se leen en un contador Wallac MICROBETA®.

Los datos se usan para calcular un IC_{50} estimado usando un ajuste logístico de cuatro parámetros. La KD para [3H]-25-hidroxicolesterol para ROR α y ROR γ , y ácido [3H]-3-[[4-[[3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]metoxi]-N,2-dimetil-anilino]metil] benzoico para ROR β , se determina por medio de unión hasta saturación. Los valores de IC_{50} para los compuestos se convierten a K_i mediante la ecuación de Cheng-Prushoff.

Los resultados de los siguientes compuestos de ejemplos se muestran en la Tabla 15 a continuación.

Tabla 15

Ejemplo #	ROR α K_i (nM)	ROR β K_i (nM)	ROR γ K_i (nM)
16	3111 $\pm$ 828, n=4	>12.500	5,885 $\pm$ 3,406, n=5
25	1048 $\pm$ 2588, n=2	1144 $\pm$ 103, n=2	6,04 $\pm$ 1,19, n=2
42	>20.400	>12.500	4,42 $\pm$ 2,70, n=3
46	>20.400	4840	10,8 $\pm$ 6,3, n=2
55	19340	>12500	3,27 $\pm$ 1,09, n=2
64	3271 $\pm$ 4105, n=2	>22730	15,77 $\pm$ 7,43, n=9
66	698,5 $\pm$ 130,4, n=2	151,0 $\pm$ 107,1, n=2	
69	9532	4473	
Media $\pm$ desviación estándar			

Estos resultados demuestran que los compuestos de la Tabla 15 son selectivos para ROR γ frente a ROR α y ROR β .

Gal4 Ensayo de receptor-informador ROR γ HEK293

Como indicador de la actividad agonista inversa, se realiza un ensayo receptor-informador de receptores gamma huérfanos (ROR γ) relacionados con RAR (ROR γ -Gal4/pGL4.31) en células HEK293. Las células HEK293 se transfectan conjuntamente con el reactivo Eugene™. Un plásmido informador que contiene un dominio de unión Gal4 y un promotor adenoviral mínimo aguas arriba de un gen luciferasa de la luciérnaga es co-transfectado con un plásmido que expresa constitutivamente un dominio de unión de ligando ROR γ humano fusionado con el dominio de unión de ADN de la levadura Gal4. Las células se transfectan en matraces de T150 de cm^2 en medios MEM sin FBS. Después de 18 horas de incubación, las células transfectadas se tripsinizan, se colocan en placas de microtitulación de 96 pocillos en un medio DMEM-F12 que contiene FBS al 10 %, se incuban durante 4 horas y a continuación se exponen a diversas concentraciones de los compuestos de ensayo que oscilan entre 0,05 nM y 10 μ M. Después de 18 horas de incubación con los compuestos, se lisan las células y se cuantifica la actividad de la luciferasa mediante técnicas estándar. Los datos se ajustan a una logística de ajuste de 4 parámetros para determinar los valores de IC_{50} .

Los resultados de los siguientes compuestos de ejemplos se muestran en la Tabla 16 a continuación.

Tabla 16

Ejemplo #	HIC $_{50}$ (Nm)
16	10,92 $\pm$ 12,64, n=6
25	16,2 $\pm$ 9,7, n=4
42	19,9 $\pm$ 10,7, n=2
46	144 $\pm$ 34, n=2
55	40,9 $\pm$ 41,8, n=2
64	17,09 $\pm$ 9,14, n=5
66	31,4 $\pm$ 11,2, n=2
69	15,4 $\pm$ 13,4, n=2
Media $\pm$ desviación estándar	

Estos resultados demuestran que los compuestos de la Tabla 16 son agonistas inversos para el receptor de RRORy humano.

ELISA de secreción PBMC IL-17 y ensayo de viabilidad de Cell TiterGlo

Los PBMC se aíslan de las capas de tampón de sangre completa combinando primero capas de tampón frescas con volúmenes iguales de solución salina tamponada con fosfato. Treinta y cinco ml de solución de capa de PBS/buffy se superponen suavemente sobre 15 ml de Ficoll en tubos cónicos de 50 ml. Tras la centrifugación durante 30 minutos a 500x G (con aceleración y deceleración lentas), se descarta la capa superior de plasma y se recoge y agrupa la capa de células a lo largo de la interfaz de Ficoll. Cada tubo de 250 ml se llena hasta la parte superior con medio RPMI-1640 a temperatura ambiente. Los tubos se centrifugarán durante 10 minutos a 500x G (con aceleración y deceleración lentas), el material se retira por aspiración y se repite el paso de lavado. Las células se suspenden de nuevo en medio de congelación de cultivo celular de recuperación, de Life Technologies (número de catálogo 12648-010) sobre hielo. La concentración celular se ajusta a 66,7 millones de células/ml. Las células se congelan lentamente a -1 °C/minuto en viales con 100 millones de células y se almacenan en nitrógeno líquido.

Estimulación de la secreción de IL-17 y la adición de compuestos

Los PBMC se sacan del descongelamiento suspendiéndolos de nuevo con 1 ml de medio completo (RPMI-1640 que contiene HEPES de 30 mM, 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, 3,25 mM de L-glutamina, 0,2 µM de beta-mercaptoetanol, y 10 % de FBS) seguido de la adición gota a gota de 2 ml, 4 ml, 8 ml y 16 ml de medio completo con un suave remolino. Las células se deshacen durante 5 minutos y se vuelve a suspender el precipitado celular en medio completo. Los grupos de células se rompen haciendo pasar la solución celular a través de una aguja de jeringa de calibre 23 y un colador de células de 40 µm. Se añaden cien mil células por pocillo a las placas de fondo plano tratadas con cultivo de poliestireno de 384 pocillos, con un total de 30 µL. El cóctel de estimulación que contiene anticuerpo anti-humano CD3, anticuerpo anti-humano CD28, IL-23 y los compuestos preparados en medios completos se añaden a las células simultáneamente en un volumen total de 30 µL. La concentración final de estimulantes añadidos es de 160 ng/ml, 500 ng/ml y 5 ng/ml para el anticuerpo anti-CD3, el anticuerpo anti-CD28 y la IL-23 respectivamente y del 0,3 % para el DMSO. Las placas se sellan con una película de sellado AERASAL® y se incuban durante 48 horas a 37 °C, 95 % de humedad y 5 % de CO₂.

Tras el período de incubación, las placas se centrifugarán a 200x G durante cinco minutos. Los sobrenadantes se diluyen a 1:1 con BSA/PBS de volumen igual al 1 % y se prueban para IL-17 con un kit ELISA IL-17 humano del sistema de I+D (catálogo N° D317E) según el protocolo suministrado con el kit, con la excepción de que se usa el sustrato colorimétrico OPD (clorhidrato de de o-fenilendiamina, Sigma Cat N° P6912) en lugar del sustrato suministrado en el kit. La absorbancia a 492 nm se mide con el lector de placas multietiqueta Envision. Los valores A492 se convierten a concentración de IL-17 basados en la curva estándar de IL-17 tal como se muestra a continuación: pg/ml IL-17 = EC50·[[(Top-Bottom)/(A492-Bottom)]-1]/(1/-Hill). Los IC₅₀ para la inhibición de la secreción de IL-17 se calculan sobre la base de los valores convertidos usando un ajuste estándar de 4 parámetros con inhibición máxima determinada a partir de los valores medios de los pozos sin estimulantes ni compuestos añadidos y la inhibición mínima de los valores medios de los pocillos con estimulantes solos y sin compuesto añadido.

Se añaden volúmenes iguales de reactivo de prueba de viabilidad celular TITERGLO® (Promega Cat# G7573) a las células que quedan en las placas y, tras una incubación de quince minutos con agitación suave a temperatura ambiente, se mide la luminiscencia con el lector de placas de etiquetas múltiples Envision. El porcentaje de muerte celular se calcula estableciendo el 100 % de actividad (muerte celular) en unidades de luminiscencia cero y la actividad mínima (número máximo de células viables) como las unidades de luminiscencia promedio de los pocillos que contienen estimulantes solos y ningún compuesto agregado. Los IC₅₀ se calculan usando un ajuste estándar de cuatro parámetros.

Los resultados de los siguientes compuestos de ejemplos se muestran en la Tabla 17 a continuación.

Tabla 17

Ejemplo N°	HPBMC IL-17 ELISA (EC ₅₀ , nM)	Viabilidad celular de TiterGlo (EC ₅₀ , µM)
16	10,6 ± 6,5, n=20	>1,0
25	30,8 ± 25,7, n=6	>1,0
42	8,3 ± 3,8, n=6	>1,0
46	24,5 ± 11,9, n=6	>1,0
55	12,6 ± 8,1, n=6	>1,0
64	21,7 ± 11,3, n=9	>3,0

Ejemplo N°	HPBMC IL-17 ELISA (EC ₅₀ , nM)	Viabilidad celular de TiterGlo (EC ₅₀ , µM)
66	13,3 ± 4,7, n=5	>1,0
69	30,0 ± 18,5, n=5	>1,0
Media ± desviación estándar		

Estos resultados muestran que los compuestos de la Tabla 17 inhiben la secreción de IL-17 estimulada por anti-CD3/anti-CD28/IL-23 en PBMC sin un efecto citotóxico mensurable.

Modelo de artritis inducido por isomerasa de glucosa-6-fosfato (GPI):

El modelo de artritis inducida por GPI está adaptado de K. Iwanami et al Arthritis Rheumatism 58, 754-763, 2008 y D. Schubert et al J Inmunología 172, 4503-4509, 2004. Los ratones (ratones macho de 8-9 semanas de edad DBA/1 ratón) (Harlan) se asignan aleatoriamente en grupos de tratamiento basándose en los pesos corporales recogidos el día de la inmunización (día 0). El día de la inmunización (día 0), se mezcla una mezcla 1:1 (v:v) de GPI humano recombinante (diluido a 4 mg/ml en PBS, Gibco) y el adyuvante completo de Freund (CFA, Sigma) en un homogeneizador de alta velocidad (Omni) durante 40 minutos en una sala fría. En la emulsión se obtiene una concentración final de 2 mg/ml de GPI. Los ratones se inyectan en la base de la cola (2 sitios de inyección, subcutáneamente, 100 µl cada sitio) con la emulsión GPI. Los compuestos de prueba se administran por vía oral a partir del mismo día de la inmunización (día 0). A partir del día 0, cada pata se puntúa según la severidad de la hinchazón de la articulación basándose en un sistema de puntuación de 0 a 3 (Véase Iwanami et al Arthritis Rheumatism 58, 754-763, 2008). La puntuación clínica representa la puntuación total de las 4 patas (puntuación máxima = 12). Las puntuaciones clínicas se evalúan en los días 0, 2, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18 y 21.

El AUC se calcula mediante un procedimiento trapezoide para la puntuación clínica a lo largo del tiempo desde el día de la inmunización (día 0) hasta el día 21. Los valores de la prueba p se obtuvieron de la prueba t de Student.

Ejemplo 55 (100 mg/Kg) y vehículo (1 % HEC, 0,25 % polisorbato 80 y 0,05 % Antifoam en agua purificada) Los tratamientos (n=8/grupo) se inician el día 0 y se administran por vía oral una vez al día. El ejemplo 55 reduce la gravedad de la hinchazón de la pata y mantiene puntuaciones clínicas medias más bajas a lo largo del curso de la enfermedad en comparación con el grupo vehicular. Este efecto da como resultado una reducción del 94 % en el AUC de la puntuación clínica, una medida acumulativa de la hinchazón de la pata con el tiempo, que es estadísticamente significativa en comparación con el grupo de vehículos, tal como se muestra en la Tabla 18.

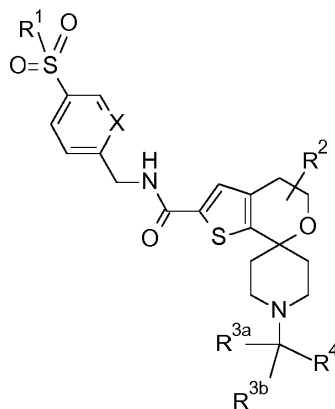
Tabla 18

Tratamiento	Puntuación clínica AUC (media ± SEM)
Vehículo	79,57 ± 8,71
Ejemplo 55	7,50 ± 2,08*

Los valores se muestran como media ± SEM. *p<0,05 frente a Vehículo (prueba t de Student). SEM = error estándar de la media

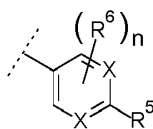
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



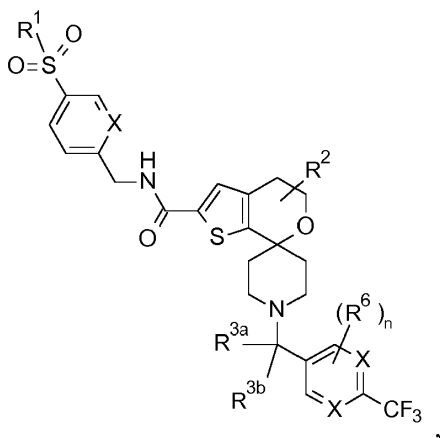
en la que

- n es 0, 1 o 2;
- X es independiente -N- o -CH-;
- R¹ es alquilo C₁₋₃;
- R² es -H o -CH₃;
- R³ᵃ y R³ᵇ son independientes -H, -CH₃ o -CH₂CH₃;
- R⁴ es



- o tiazolilo opcionalmente sustituido con -CF₃;
- R⁵ es halo, -CN, -CF₃, oxadiazolilo u oxadiazolilo sustituido opcionalmente con CH₃;
- R⁶ es -H, -OMe, halo, -CH₃ o -CF₃;
- Siempre que cuando n es 0, X es -N-, R¹ es -CH₂CH₃, R² es -CH₃ en la posición adyacente a -O-, R³ᵃ y R³ᵇ son -H y -CH₃, entonces R⁵ no puede ser -CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula

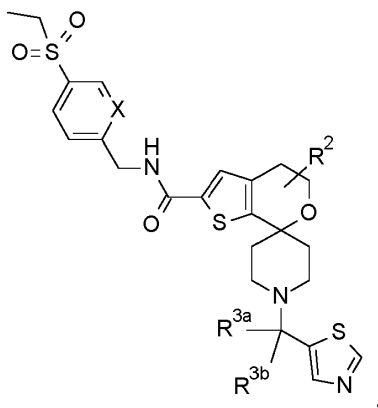


en la que

- n es 0 o 1;
- X es independientemente -N- o -CH-;
- R¹ es alquilo C₁₋₃;
- R² es -H o -CH₃;
- R³ᵃ y R³ᵇ son independientemente -H, -CH₃ o -CH₂CH₃;
- R⁶ es halo o -CH₃;
- Siempre que n es 0, X es -N-, R¹ es -CH₂CH₃, R² es -CH₃ en la posición adyacente a -O-, entonces R³ᵃ y R³ᵇ no pueden ser -H y -CH₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula



en la que

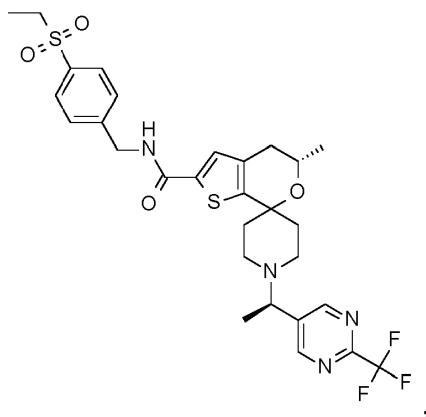
X es -N- o -CH-;

R² es -H o -CH₃;

R^{3a} y R^{3b} son independientemente -H o -CH₃;

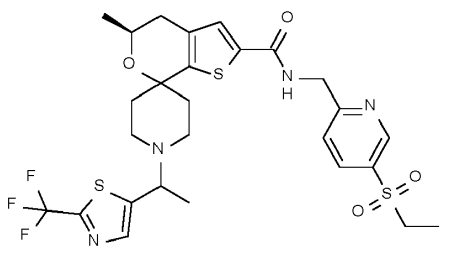
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, que es (5'S)-N-[4-(etilsulfonyl)bencil]-5'-metil-1-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida:



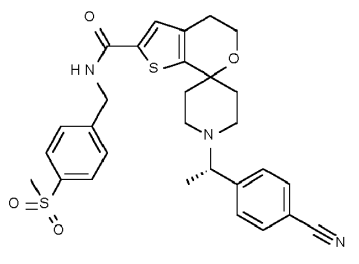
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, que es (5'S)-N-[[5-(etilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-5'-metil-1-[[1-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida:



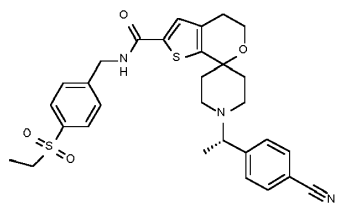
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-N-[4-(metilsulfonyl)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 7. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-N-[4-(etilsulfonyl)bencil]-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]-2'-carboxamida:



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 15 9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, que comprende uno o más agentes terapéuticos.

- 20 10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la psoriasis.

- 25 12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en el tratamiento de las espondiloartropatías seronegativas.

13. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de conformidad con la reivindicación 12 en el tratamiento de la espondiloartritis axial, la espondilitis anquilosante o la artritis psoriásica.

30