(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 994 322**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2021 PCT/IB2021/053486**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.11.2021 WO21220170**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2021 E 21723390 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2024 EP 4143187**

(54) Título: **Compuestos y composiciones para inhibir la actividad de hif2-alfa y sus métodos de uso**

(30) Prioridad:

29.04.2020 WO PCT/CN2020/087831

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.01.2025

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.00%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

FAIRHURST, ROBIN ALEC;
FRITSCH, CHRISTINE;
GERSPACHER, MARC;
HINRICHS, JÜRGEN HANS-HERMANN;
LANGLOIS, JEAN-BAPTISTE GEORGES ARMAND;
LEBLANC, CATHERINE;
LI, TENGFEI;
LORTHIOIS, EDWIGE LILIANE JEANNE;
MURA, CHRISTOPHE;
NIETO-OBERHUBER, CRISTINA MONTSERRAT;
TODOROV, MILEN;
VAUPEL, ANDREA;
WARIN, NICOLAS y
WILCKEN, RAINER

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones para inhibir la actividad de hif2-alfa y sus métodos de uso

Campo de la invención

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona compuestos de tipo espiro[imidazo[1,2-*a*]piridina, el uso de los mismos para inhibir o modular HIF2α y su uso para tratar enfermedades

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los factores inducibles por hipoxia (HIF), como HIF1α y HIF2α, son factores de transcripción bien conocidos como reguladores maestros de la homeostasis del oxígeno que controlan las respuestas transcripcionales a la reducción de la disponibilidad de O_2 (hipoxia). Los HIF son proteínas heterodiméricas compuestas por una subunidad HIF-α regulada por O2 y una subunidad HIF-1β de expresión constitutiva también conocida como ARNT. En condiciones bien oxigenadas o normóxicas, HIF-α se une a la proteína de von Hippel-Lindau (VHL), que recluta una ubiquitina ligasa que dirige el HIF-α para su degradación del proteasoma (Kaelin y Ratcliffe, 2008). La unión a VHL depende de la hidroxilación de un resto específico de prolina en HIF-α por las prolil hidroxilasas PHD, que utilizan O_2 como sustrato, de modo que su actividad se inhibe en condiciones de hipoxia. HIF1α y HIF2α son factores de transcripción que regulan la expresión de muchos genes implicados en funciones fisiológicas críticas como el desarrollo, el metabolismo, la angiogénesis, la proliferación celular y la supervivencia celular. Mientras que HIF1α se expresa ampliamente, los transcritos de HIF2α están restringidos a determinados tipos celulares, como las células endoteliales vasculares, los derivados de células de la cresta neural, los neumocitos pulmonares de tipo II, el parénquima hepático y las células intersticiales del riñón. HIF2α se describe como un mediador clave de la adaptación celular a la privación de oxígeno (hipoxia), desempeñando importantes funciones en procesos fisiológicos, como la eritropoyesis y la vascularización. HIF2α es necesario para el desarrollo embrionario normal, y su ablación postnatal provoca anemia grave y alteraciones en el desarrollo eritroide. En consonancia con estos hallazgos, se ha informado de que la eritropoyetina (EPO) está controlada predominantemente por HIF2α, mientras que algunos otros genes dependientes de los HIF pueden estar regulados por ambas isoformas HIF-α.

La hipoxia desempeña un papel crítico en la progresión de muchos trastornos comunes, y se han generado pruebas de que la modulación de los programas transcripcionales de los HIF puede ser una estrategia terapéutica beneficiosa en una amplia variedad de enfermedades como la isquemia, la inflamación, la enfermedad pulmonar crónica y el cáncer (Semenza, 2011). En el caso concreto del cáncer, la hipoxia intratumoral se asocia a un mal pronóstico de los pacientes y a la resistencia a los tratamientos de radioterapia y quimioterapia.

La activación de los HIF se registra en muchos cánceres humanos avanzados, como los de cerebro, mama, colon, pulmón y carcinoma de células renales. Independientemente de los niveles de oxígeno en el carcinoma de células renales de células claras (CCRcc), las alteraciones genéticas en el gen VHL (por ejemplo, mutación o silenciamiento) frecuentemente descritas conducen a la acumulación de HIF-α en el tumor. Mientras que HIF2α se expresa en la mayoría de las muestras tumorales de CCRcc, solo un subconjunto acumula HIF1α (Gordan, 2008). Además, en el CCRcc, se ha descrito que HIF2α es el evento oncogénico clave, mientras que HIF1α muestra propiedades supresoras de tumores (Shen y Kaelin, 2013, Gordan 2008). Por ejemplo, la sobreexpresión de HIF2α provoca un aumento del crecimiento *in vivo* de los xenoinjertos tumorales de CCR 786-0 deficientes en VHL. Por el contrario, la regulación a la baja de HIF2α mediante ARNhc inducible o inhibición farmacológica parece suficiente para suprimir el crecimiento tumoral en modelos de CCR 786-0 y A498 con VHL defectuoso (Kondo et al., 2002; Kondo et al., 2003; Zimmer et al., 2004; Cho et al., 2016). Estos resultados respaldan el posible papel de HIF2α como una diana atractiva para el tratamiento del cáncer.

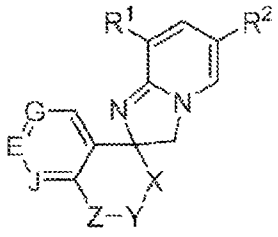
SUMARIO DE LA INVENCIÓN

El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

Los inhibidores de HIF2α de molécula pequeña se conocen a partir de los documentos US 9.796.697 (Peloton Therapeutics Inc), WO 2012/170442 (Akebia Therapeutics Inc) y WO 2019/191227 (Peloton Therapeutics Inc).

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se definen a continuación. Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores o moduladores de HIF2α y, por lo tanto, son potencialmente útiles en el tratamiento de afecciones, enfermedades y trastornos mediados por HIF2α.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I),



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

R^1 es F, Cl, Br, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$ u OCF_3;

R^2 es F, Cl, CF_3 o CN;

X es $(CH_2)_{1-2}$, CHF, CHD, CD_2 o CF_2;

Y es $(CH_2)_{0-2}$, CHF, CHD, CD_2, O, S, OCH_2 o CF_2;

Z es CH_2, CD_2, CHF, CDF, CF_2, CH(OH), CO, $CH(CH_3)$, O o S,

en donde, cuando Y es O, OCH_2 o S, Z es CH_2;

en donde, cuando Z es O, S, o NCH_3, Y es $(CH_2)_{0-2}$ o CF_2;

en donde, cuando Z es CH(OH), Y es CHF o CF_2;

J es CR^J;

en donde R^J es H, F, Cl, Br, CH_3, CD_3, CF_3, CHF_2, CDF_2 o CN;

E es CR^E o N;

en donde R^E es H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CD_3, CHD_2, CH_2D, CHF_2, CDF_2, $C(CH_3)F_2$, $C(CD3)F_2$, CF_3, ciclopropilo, OCH_3, OCH_2CH_2OH, OCF_3, SCH_3 o $SCHF_2$; y

G es CH o N;

en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o subfórmulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o subfórmulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos. En ciertos casos, los compuestos de la presente invención se combinan con otros agentes terapéuticos, como otros agentes anticancerígenos (en particular, inhibidores de mTOR como everolimus), agentes contra las náuseas (o antieméticos), una quimioterapia, analgésicos, agentes citoprotectores y combinaciones de los mismos.

Los inhibidores de mTOR incluyen temsirolimus (Torisel®); ridaforolimus (formalmente conocido como deferolimus, dimetilfosfinato de (1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2 [(1*R*,9*S*, 12*S*, 15*R*, 16*E*, 18*R*,*19R*,*21R*, 23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-dihidroxi-19,30-dimetoxi-15,17,21,23, 29,35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.$0^{4,9}$]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il]propil]-2-metoxiciclohexilo, también conocido como AP23573 y MK8669, y descrito en la Publicación PCT n.º WO 03/064383); everolimus (Afmitor® o RAD001); rapamicina (AY22989, Sirolimus®); simapimod (CAS 164301-51-3); (5-{2,4-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (AZD8055); 2-amino-8-[*trans*-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxi-3-piridinil)-4-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8*H*)-ona (PF04691502, CAS 1013101-36-4); *N*^{2}-[1,4-dioxo-4-[[4-(4-oxo-8-

fenil-4*H*-1-benzopiran-2-il)morfolino-4-il]metoxi]butil]-L-arginilglicil-L-α-aspartil-serina, sal interna (SF1126, CAS 936487-67-1); y N-[4-[[[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]-2-quinoxalinil]amino]sulfonil]fenil]-3-metoxi-4-metil-benzamida (XL765, también conocida como SAR245409); y ácido (1R,4R)-4-(4-amino-5-(7-metoxi-1H-indol-2-il)imidazo[1,5-fJ[1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxílico (OSI-027).

Los agentes quimioterápicos generales considerados para su uso en combiterapias incluyen anastrozol (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), busulfano (Myleran®), busulfano para inyección (Busulfex®), capecitabina (Xeloda®), N4-pentoxicarbonil-5-desoxi-5-fluorocitidina, carboplatino (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®), clorambucilo (Leukeran®), cisplatino (Platinol®), cladribina (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytoxan® o Neosar®), citarabina, arabinósido de citosina (Cytosar-U®), citarabina en liposomas para inyección (DepoCyt®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomicina (Actinomycina D, Cosmegan), clorhidrato de daunorrubicina (Cerubidine®), citrato de daunorrubicina en liposomas para inyección (DaunoXome®), dexametasona, docetaxel (Taxotere®), clorhidrato de doxorrubicina (Adriamycin®, Rubex®), etopósido (Vepesid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), 5-fluorouracilo (Adrucil®, Efudex®), flutamida (Eulexin®), tezacitibina, Gemcitabina (difluorodesoxicitidina), hidroxiurea (Hydrea®), Idarrubicina (Idamycin®), ifosfamida (IFEX®), irinotecán (Camptosar®), L-asparaginasa (ELSPAR®), leucovorina de calcio, melfalán (Alkeran®), 6-mercaptopurina (Purinethol®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxol®), nab-paclitaxel (Abraxane®), phoenix (itrio90/MX-DTPA), pentostatina, polifeprosán 20 con implante de carmustina (Gliadel®), citrato de tamoxifeno (Nolvadex®), tenipósido (Vumon®), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), clorhidrato de topotecán para inyección (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®) y vinorelbina (Navelbine®).

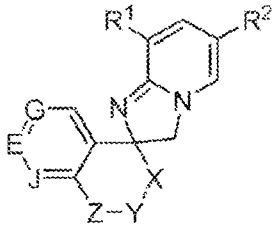
En otro aspecto, la invención proporciona un método para inhibir o modular la actividad de HIF2α en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesita un compuesto de fórmula (I), o subformulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o subfórmulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer, en donde el cáncer se selecciona de carcinoma adrenosuprarrenal, cáncer de mama, carcinoma de células renales de células claras (CCRcc), cáncer colorrectal (puede incluir cáncer de colon), tumor de células germinales (p. ej., tumor de células germinales craneal y extracraneal, tumor de células germinales gonadal y extragonadal), glioblastoma multiforme (GBM), glioma, cáncer de cabeza y cuello (puede incluir cáncer de labio, de la cavidad oral y de boca), carcinoma hepatocelular, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, glioma maligno, cáncer ocular, cáncer pancreático, paraganglioma, feocromocitoma, cáncer de próstata y carcinoma de células renales.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de la forma libre de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometoxi)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina].

En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de la sal de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometoxi)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina].

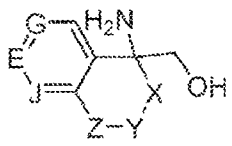
En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la fórmula (I),



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

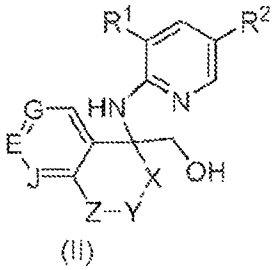
que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV),



(IV)

o una sal, solvato, estereoisómero, complejo, cocristal, éster u oxazolina del mismo,

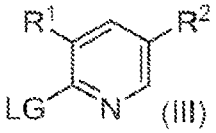
y el compuesto de fórmula (II),



(II)

o una sal, solvato, estereoisómero, complejo, cocristal, éster u oxazolina del mismo,

con un compuesto de fórmula (III)



(III)

o una sal, solvato, estereoisómero, complejo, cocristal, éster u oxazolina del mismo,

en donde

R^1 es F, Cl, Br, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$ u OCF_3;

R^2 es F, Cl, CF_3 o CN;

X es CH_2, CHF o CF_2;

Y es CH_2, CHF, O, S, un enlace simple, CH_2CH_2, OCH_2 o CF_2;

Z es CH_2, CD_2, CHF, CDF, CF_2, CH(OH), CO, $CH(CH_3)$, O o S;

en donde, cuando Y es O, OCH_2 o S, Z es CH_2;

en donde, cuando Z es O, S o NCH_3, Y es CH_2, un enlace simple, CH_2CH_2 o CF_2;

en donde, cuando Z es CH(OH), Y es CHF o CF_2;

J es CR^J;

en donde R^J es H, F, Cl, Br, CH_3, CD_3, CF_3, CHF_2, CDF_2, CN;

E es CR^E o N;

en donde R^E es H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CD_3, CHD_2, CH_2D, CHF_2, CDF_2, $C(CH_3)F_2$, $C(CD3)F_2$, CF_3, ciclopropilo, OCH_3, OCH_2CH_2OH, OCF_3, SCH_3 o $SCHF_2$;

G es CH o N; y

LG es un grupo saliente seleccionado de F, Cl o Br;

opcionalmente en presencia de una base seleccionada entre K_2CO_3 o Et_3N,

para obtener el compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE L□S DIBUJ□S

Figura 1: ilustra una difracción de rayos X del polvo (XRPD) de la forma A de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometoxi)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-

isoquinolina] de la presente invención. El eje x muestra el ángulo de dispersión en 2-Theta, y el eje y muestra la intensidad del haz de rayos X dispersado en recuento de fotones detectados.

Figura 2: ilustra una curva representativa de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma A de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometoxi)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] de la presente invención. El eje x muestra la temperatura en grados Celsius (°C), el eje y muestra el caudal térmico en vatios por gramo (W/g) con picos endotérmicos en aumento.

Figura 3: ilustra un análisis termogravimétrico (TGA) representativo de la forma A cristalina de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometoxi)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] de la presente invención. El eje x muestra la temperatura en grados Celsius (°C), el eje y muestra la (pérdida de) masa de la muestra en porcentaje en peso (% en peso).

Figura 4: ilustra un análisis de sorción de vapor dinámica (DVS) representativo de la forma A de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometoxi)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] de la presente invención en el intervalo del 0 al 95 % de humedad relativa. El eje x muestra la humedad relativa en porcentaje (%) medida a una temperatura de (25,0 ± 0,1) °C, el eje y muestra el cambio de masa en equilibrio en porcentaje en peso (% en peso). El ciclo de sorción está marcado con triángulos, mientras que el ciclo de desorción está marcado con cuadrados. Los valores se muestran como valores no corregidos.

Figura 5: ilustra una difracción de rayos X del polvo (XRPD) de la forma A del fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometoxi)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,5'-isoquinolina] de la presente invención. El eje x muestra el ángulo de dispersión en 2-Theta, y el eje y muestra la intensidad del haz de rayos X dispersado en recuento de fotones detectados.

Figura 6: ilustra una curva representativa de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma A del fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometoxi)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] de la presente invención. El eje x muestra la temperatura en grados Celsius (°C), el eje y muestra el caudal térmico en vatios por gramo (W/g) con picos endotérmicos en aumento.

Figura 7: ilustra un análisis termogravimétrico (TGA) representativo de la forma A cristalina del fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometoxi)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] de la presente invención. El eje x muestra la temperatura en grados Celsius (°C), el eje y muestra la (pérdida de) masa de la muestra en porcentaje en peso (% en peso).

Figura 8: ilustra un análisis de sorción de vapor dinámica (DVS) representativo de la forma A del fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometoxi)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] de la presente invención en el intervalo del 0 al 95 % de humedad relativa. El eje x muestra la humedad relativa en porcentaje (%) medida a una temperatura de (25,0 ± 0,1) °C, el eje y muestra el cambio de masa en equilibrio en porcentaje en peso (% en peso). El ciclo de sorción está marcado con triángulos, mientras que el ciclo de desorción está marcado con cuadrados. Los valores se muestran como valores no corregidos.

Figura 9A: ilustra el efecto del ejemplo 31 sobre el crecimiento tumoral en un modelo de ratón 786-O, en donde *: $p < 0,05$ frente a los controles de vehículo (ANOVA en rangos y prueba post hoc de Tukey).

Figura 9B: ilustra el efecto del ejemplo 31 sobre los niveles de transcripción de hCCNDI en un modelo de ratón 786-O, en donde *: $p < 0,05$ frente a controles con vehículo (prueba de la t bilateral no emparejada).

Figura 10A: ilustra el efecto del ejemplo 31 sobre el crecimiento tumoral en un modelo de ratón SKRC-01, en donde *: $p < 0,05$ frente a los controles de vehículo (ANOVA en rangos y prueba post hoc de Tukey).

Figura 10B: ilustra el efecto del ejemplo 31 sobre los niveles de transcripción de hCCNDI en un modelo de ratón SKRC-01, en donde *: $p < 0,05$ frente a controles con vehículo (prueba de la t bilateral no emparejada).

Figura 11A: ilustra el efecto del ejemplo 32 sobre el crecimiento tumoral en un modelo de ratón SKRC-01, en donde *: $p < 0,05$ frente a los controles de vehículo (ANOVA en rangos y prueba post hoc de Dunn).

Figura 11B: ilustra el efecto del ejemplo 32 sobre los niveles de transcripción de hCCNDI en un modelo de ratón SKRC-01, en donde *: $p < 0,05$ frente a controles con vehículo (ANOVA en rangos y prueba post hoc de Dunn).

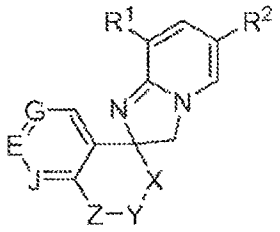
Figura 12: ilustra ratones desnudos hembra portadores de xenoinjertos subcutáneos de HKIX2207 que fueron tratados con el compuesto A a 30 mg/kg por vía oral 1 v/día o el compuesto C a 2 mg/kg por vía oral 1 v/d o la combinación o el control de vehículo. Los tratamientos comenzaron 25 días después de la inoculación del tumor y duraron 26 días. Los valores son la media ± EEM; tamaño de la muestra, (n = 5-6 ratones por grupo). El volumen tumoral inicial en el día 0 era de aproximadamente 307 mm^3. El nivel de significación para el análisis estadístico se fijó en $p < 0,05$ frente a los controles con vehículo (ANOVA en rangos y prueba post hoc de Tukey) y $p < 0,05$ frente al mejor agente único, análisis de varianza unidireccional (prueba de Tukey).

Figura 13: ilustra ratones desnudos hembra portadores de xenoinjertos subcutáneos de HKIX2967 que fueron tratados con el compuesto A a 30 mg/kg por vía oral 1 v/día o el compuesto C a 2 mg/kg por vía oral 1 v/d o la combinación o el control de vehículo. Los tratamientos comenzaron 20 días después de la inoculación del tumor y duraron 35 días. Los valores son la media ± EEM; tamaño de la muestra, (n = 5-6 ratones por grupo). El volumen tumoral inicial en el día 0 era de aproximadamente 283 mm^3. El nivel de significación para el análisis estadístico se fijó en $p < 0,05$ frente a los controles con vehículo (ANOVA en rangos y prueba post hoc de Tukey) y $p < 0,05$ frente al mejor agente único, análisis de varianza unidireccional (prueba de Tukey).

Figura 14: ilustra ratones desnudos hembra portadores de xenoinjertos subcutáneos de HKIX2967 que fueron tratados con el compuesto A a 30 mg/kg por vía oral 1 v/día o el compuesto C a 10 mg/kg por vía oral 1 v/d o la combinación o el control de vehículo. Los tratamientos comenzaron 20 días después de la inoculación del tumor y duraron 35 días. Los valores son la media ± EEM; tamaño de la muestra, (n = 5-6 ratones por grupo). El volumen tumoral inicial en el día 0 era de aproximadamente 283 mm^3. El nivel de significación para el análisis estadístico se fijó en $p < 0,05$ frente a los controles con vehículo (ANOVA en rangos y prueba post hoc de Tukey) y $p < 0,05$ frente al mejor agente único, análisis de varianza unidireccional (prueba de Tukey).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R^1 es F, Cl, Br, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$ u OCF_3;

R^2 es F, Cl, CF_3 o CN;

X es $(CH_2)_{1-2}$, CHF, CHD, CD_2 o CF_2;

Y es $(CH_2)_{0-2}$, CHF, CHD, CD_2, O, S, OCH_2 o CF_2;

Z es CH_2, CD_2, CHF, CDF, CF_2, CH(OH), CO, $CH(CH_3)$, O o S,

en donde, cuando Y es O, OCH_2 o S, Z es CH_2;

en donde, cuando Z es O, S, o NCH_3, Y es $(CH_2)_{0-2}$ o CF_2;

en donde, cuando Z es CH(OH), Y es CHF o CF_2;

J es CR^J;

en donde R^J es H, F, Cl, Br, CH_3, CD_3, CF_3, CHF_2, CDF_2, OCH3 o CN;

E es CR^E o N;

en donde R^E es H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CD_3, CHD_2, CH_2D, CHF_2, CDF_2, $C(CH_3)F_2$, $C(CD3)F_2$, CF_3, ciclopropilo, OCH_3, OCH_2CH_2OH, OCF_3, SCH_3 o $SCHF_2$; y

G es CH o N;

en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento, se describen diferentes realizaciones de la invención; se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para realizaciones adicionales de la presente invención.

En la realización 1, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha descrito anteriormente.

En la realización 2, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la realización 1, en donde

R^1 es F, Cl u $OCHF_2$;

R^2 es CF_3 o CN;

X es CH_2 o CHF;

Y es un $(CH_2)_{0-2}$ o CHF;

Z es CHF, CDF, CF_2, O o S;

J es CR^J;

en donde R^J es H, F, Cl, CH_3 o CD_3;

E es CR^E o N;

en donde R^E es H, F, Br o CF_3; y

G es CH.

En la realización 3, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la realización 1 o 2, en donde

R^1 es $OCHF_2$;

R^2 es CF_3;

X es CH_2 o CHF;

Y es $(CH)_{0-2}$;

Z es CF_2 u O;

J es CR^J;

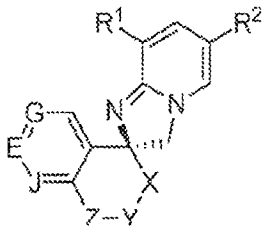
en donde R^J es H, F, Cl, CH_3 o CD_3;

E es CR^E o N;

en donde R^E es H, F, Br o CF_3; y

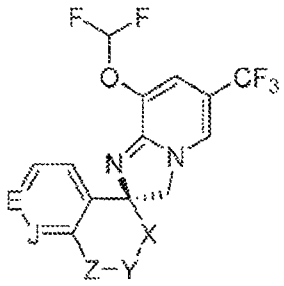
G es CH.

En la realización 4, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la realización 1 a 3, en donde el se define como se muestra en la fórmula (Ia)



(Ia).

En la realización 5, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma libre o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto de fórmula (I) se define como se muestra en la fórmula (Ib)



(Ib).

En la realización 6, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la realización 5,

en donde

X es CH_2 o CHF;

Y es $(CH_2)_{0-2}$;

Z es O, S o CF_2;

E es CR^E o N;

en donde R^E es H, F, Br o CF_3; y

J es CR^J;

en donde R^J es H, F, Cl, CH_3 o CD_3.

En la realización 7, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la realización 1 que se selecciona del grupo que consiste en:

(*S*)-5'-bromo-8-(difluorometoxi)-4'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-4',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno];

(*S*)-8'-(difluorometoxi)-3,6'-bis(trifluorometil)-5,6-dihidro-3'*H*-espiro[ciclopenta[*c*]piridin-7,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-5'-bromo-8-(difluorometoxi)-4'-fluoro-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno]-6-carbonitrilo;

(*S*)-5'-bromo-4'-fluoro-8-(fluorometoxi)-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-5',6-bis(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno];

(*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

(*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona;

(1'*S*,3'*R*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-4'(3*H*)-ona;

(1'*S*,3'*R*,4',*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'-ol;

(*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-naftaleno];

(*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo;

(*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-4',4',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-4',4',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo;

(*S*)-6'-bromo-8-cloro-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H,3H-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

(*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',3',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona;

(1'*S*,4'*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',3',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'-ol;

(1'*S*,4'*R*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',3',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'-ol;

(1'*S*,3'*R*)-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona;

(1'*S*,3'*R*)-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*-ona;

(*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo;

(*S*)-8-(difluorometoxi)-4',4',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

(2S,4'S)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-4',5'-difluoro-3',4'-dihidro-2'H,3H-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo;

(1'S,4'S)-8-(difluorometoxi)-4',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H,3H-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo;

(*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo;

d_2-(*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo;

(*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

(*S*)-5',6',8-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

(*S*)-1'-cloro-8',8'-difluoro-8-metoxi-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina];

(*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina];

(S)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-1'-metil-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3H,6'H-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,5'-isoquinolina];

(S)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-1'-(metil-d3)-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3H,6'H-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,5'-isoquinolina];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-1'-metoxi-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-6'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo;

(*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina];

(*S*)-3'-cloro-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-6',7'-dihidro-3*H*,5'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,8'-isoquinolina];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo;

(S)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6',7-bis(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-7-cloro-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]; (*S*)-7-bromo-8-fluoro-8'-(fluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-377-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-7-cloro-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-8'-(difluorometoxi)-6',7-bis(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-8'-(difluorometoxi)-7,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-metil-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]; (*S*)-8-cloro-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-377-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]; (*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]-6'-carbonitrilo;

(*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]; (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-yodo-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]-6'-carbonitrilo; (*S*)-7-bromo-6'-cloro-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-3'H-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]; (*S*)-8'-cloro-6',7-bis(trifluorometil)-3*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-7,8'-bis(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-(difluorometil)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-8'-cloro-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-pirano[2,3-*c*]piridina];

(2'*S*,3*R*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(2'*S*,3*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(2'*S*,3*R*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-3-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(2'*S*,3*R*)-8'-(difluorometoxi)-3-fluoro-7-yodo-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(2'*S*'3*R*)-8'-(difluorometoxi)-3-fluoro-6',7-bis(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(2'*S*,3*R*)-8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6-(trifluorometil)-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-isocromano]; (*S*)-7'-cloro-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocroman]-6-carbonitrilo;

(*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6-(trifluorometil)-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,4'-tiocromano]-6-carbonitrilo;

(*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6,7'-bis(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiopirano[3,2-*c*]piridina];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-isotiocromano]-6-carbonitrilo; (*S*)-8'-(difluorometoxi)-9-fluoro-6'-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*,3'*H*-espiro[benzo[*b*]oxepin-5,2'-imidazo [1,2-*a*]piridina];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-1'-(difluorometil)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina];

(*S*)-5'-bromo-4',8-dicloro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3H-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno];

(*S*)-5'-bromo-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-yodo-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno]-6-carbonitrilo;

(*S*)-8-(difluorometoxi)-4'-fluoro-5',6-bis(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3H-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3H-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1-indeno]; (*S*)-5',8-difluoro-6'-metoxi-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2*H*,3*H*-espiro[imidazo [1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

(*S*)-8-fluoro-6,6'-bis(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

rac-5',6',8-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-naftaleno];

(*S*)-8-cloro-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

(*S*)-6'-bromo-5'-fluoro-8-metoxi-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

rac-5'-bromo-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

(*S*)-5'-cloro-8-(difluorometoxi)-6'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-277,3H-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

(2*S*,3'*R*,4'*R*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',4',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6'-metoxi-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-5',6'-difluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-6,6'-bis(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

rac-8-(difluorometoxi)-5',6-bis(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H,3H-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

(*S*)-5'-cloro-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

(*S*)-6'-bromo-6-cloro-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];

(*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*,4'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'-ona;

(*S*)-8-(difluorometoxi)-5',6'-difluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo;

(*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-4',4',5'-trifluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo;

rac-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina];

(*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolin]-6-carbonitrilo;

(*S*)-8-cloro-8'-(fluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]; (*S*)-8-cloro-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]-7-carbonitrilo;

(3*R*,4*S*)-7-cloro-8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(3*R*,4*S*-8'-(difluorometoxi)-3,7,8-trifluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-(metiltio)-6'-(trifluorometil)-3*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-7-bromo-8-cloro-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

rac-8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-7,8-dibromo-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-metoxi-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-8'-(difluorometoxi)-6',8-bis(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-(trifluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-8'-(difluorometoxi)-7-((difluorometil)tio)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-8-bromo-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]; *rac*-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6,7'-bis(trifluorometil)-3H-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-isocromano];

(2S)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3H-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,4'-tiocromano]-6-carbonitrilo-2',2',3'-d3;

(*S*)-7'-bromo-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano]-6-carbonitrilo;

(*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6-(trifluorometil)-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano]-7'-carbonitrilo;

(*S*)-8-(difluorometoxi)-7',8'-difluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano]-6-carbonitrilo;

(*S*)-8-(difluorometoxi)-7',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano];

(*S*)-8'-fluoro-8-(fluorometoxi)-6,7'-bis(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiopirano[3,2-*c*]piridina];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6-(trifluorometil)-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-isotiocromano];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-7'-fluoro-6-(trifluorometil)-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-isotiocromano];

(*S*)-8'-(difluorometoxi)-8,9-difluoro-6'-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*,3'*H*-espiro[benzo[*b*]oxepin-5,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

rac-9-cloro-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*,3*H*-espiro[benzo[*b*]oxepin-5,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]; y

(*S*)-8-cloro-8'-(difluorometoxi)-9-fluoro-6'-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1*H*,3*H*-espiro[benzo[*c*]oxepin-5,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina].

En la realización 8, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la realización 1 que se selecciona del grupo que consiste en:

(*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano]-6-carbonitrilo;

(*S*)-8'-(difluorometoxi)-9-fluoro-6'-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*,3'*H*-espiro[benzo[*b*]oxepin-5,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-8'-(difluorometoxi)-6',7-bis(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

(2'*S*,3*R*)-8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

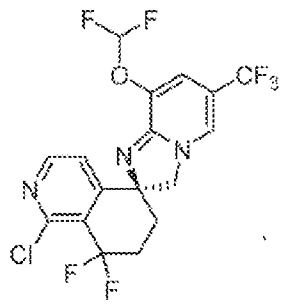
(*S*)-8'-(difluorometoxi)-7,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];

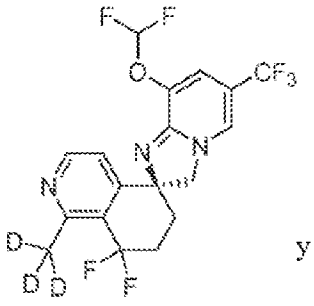
(*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-1'-(metil-d_3)-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]; y

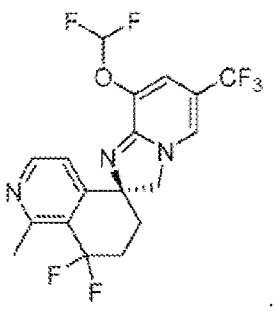
(*S*)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-1'-metil-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina].

En la realización 9 la invención proporciona un compuesto o una forma salina farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en:

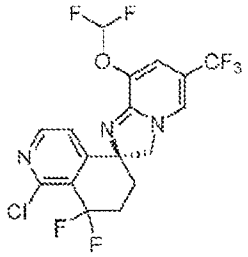




y



En la realización 10, la invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es decir:



En la realización 11, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En la realización 12, la invención proporciona una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes terapéuticamente activos.

En la realización 13, la invención proporciona una combinación de acuerdo con la realización 8, en donde dicho agente terapéutico se selecciona de un inhibidor de mTOR seleccionado de temsirolimus; ridaforolimus; everolimus (RAD001); rapamicina; simapimod; (5-{2,4-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (AZD8055); 2-amino-8-[*trans*-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxi-3-piridinil)-4-metil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona; N^2-[1,4-dioxo-4-[[4-(4-oxo-8-fenil-4*H*-1-benzopiran-2-il)morfolin-4-il]metoxi]butil]-L-arginilglicil-L-α-aspartil-L-serina-; N-[4-[[[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]-2-quinoxalinil]amino]sulfonil]fenil]-3-metoxi-4-metil-benzamida; o ácido (1r,4r)-4-(4-amino-5-(7-metoxi-1H-indol-2-il)imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxílico.

En la realización 14, la invención proporciona una combinación de acuerdo con la realización 9, en donde dicho inhibidor de mTOR es everolimus.

En la realización 15, la invención proporciona un método o uso para modular la actividad de HiF2alfa en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la realización 16, la invención proporciona un método o uso para tratar un trastorno o enfermedad, que es un cáncer, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la realización 17, la invención proporciona un método o uso de tratamiento de acuerdo con la realización 12, en donde el cáncer se selecciona de carcinoma corticosuprarrenal, cáncer de mama, carcinoma renal de células claras (CCRcc), cáncer colorrectal, tumor de células germinales, glioblastoma multiforme (GBM), glioma, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, glioma maligno, cáncer ocular, cáncer de páncreas, paraganglioma, feocromocitoma, cáncer de próstata y carcinoma de células renales, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la realización 18, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

En la realización 19, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad que es un cáncer.

En la realización 20, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionados de carcinoma corticosuprarrenal, cáncer de mama, carcinoma de células renales de células claras (CCRcc), cáncer colorrectal, tumor de células germinales, glioblastoma multiforme (GBM), glioma, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, glioma maligno, cáncer ocular, cáncer de páncreas, paraganglioma, feocromocitoma, cáncer de próstata y carcinoma de células renales.

En la realización 21, la invención proporciona una forma cristalina de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] caracterizado por que tiene un difractograma de rayos X del polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de (24,9 ± 0,2)° y (20,9 ± 0,2)° cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa1,2 que tiene una longitud de onda de 0,15406 nm.

En la realización 22, la invención proporciona una forma cristalina de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] caracterizada por que tiene un difractograma de rayos X del polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de (24,9 ± 0,2)°, (6,2 ± 0,2)°, (20,9 ± 0,2)°, (10,9 ± 0,2)° y (18,5 ± 0,2)°, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa1,2 que tiene una longitud de onda de 0,15406 nm.

En la realización 23, la invención proporciona una forma cristalina de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] caracterizada por que tiene un difractograma de rayos X del polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de (24,9 ± 0,2)°, (6,2 ± 0,2)°, (20,9 ± 0,2)°, (10,9 ± 0,2)°, (18,5 ± 0,2)°, (22,8 ± 0,2)°, (12,9 ± 0,2)° y (16,1 ± 0,2)°, cuando se mide a una temperatura comprendida entre 20 y 30 °C con radiación Cu-Kalfa1,2 que tiene una longitud de onda de 0,15406 nm.

En la realización 24, la invención proporciona una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 21-23 caracterizada por que tiene una curva de análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa no superior al 0,4 % en peso basada en el peso de la forma cristalina, cuando se calienta de 10 a 250 °C a una velocidad de 10 K/min.

En la realización 25, la invención proporciona una forma cristalina de la forma libre de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] caracterizada por que tiene un difractograma de rayos X del polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de (9,7 ± 0,2)°, (18,4 ± 0,2)° y (19,4 ± 0,2)°, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa1,2 que tiene una longitud de onda de 0,15406 nm.

En la realización 26, la invención proporciona una forma cristalina de la forma libre de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] caracterizada por que tiene un difractograma de rayos X del polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de (9,7 ± 0,2)°, (18,4 ± 0,2)°, (19,4 ± 0,2)°, (13,4 ± 0,2)° y (20,7 ± 0,2)°, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa1,2 que tiene una longitud de onda de 0,15406 nm.

En la realización 27, la invención proporciona una forma cristalina de la forma libre de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] caracterizada por que tiene un difractograma de rayos X del polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de (9,7 ± 0,2)°, (18,4 ± 0,2)°, (19,4 ± 0,2)°, (13,4 ± 0,2)°, (20,7 ± 0,2)°, (24,2 ± 0,2)°, (22,1 ± 0,2)° y (10,3 ± 0,2)°, cuando se mide a una temperatura comprendida entre 20 y 30 °C con radiación Cu-Kalfa1,2 que tiene una longitud de onda de 0,15406 nm.

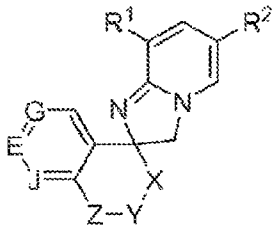
En la realización 28, la invención proporciona una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 25-27 caracterizada por que tiene una curva de análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa no superior al 0,2 % en peso basada en el peso de la forma cristalina, cuando se calienta de 10 a 250 °C a una velocidad de 10 K/min.

En la realización 29, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 21 a 28 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

En la realización 30, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 29 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad que es un cáncer.

En la realización 31, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionados de carcinoma corticosuprarrenal, cáncer de mama, carcinoma de células renales de células claras (CCRcc), cáncer colorrectal, tumor de células germinales, glioblastoma multiforme (GBM), glioma, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, glioma maligno, cáncer ocular, cáncer de páncreas, paraganglioma, feocromocitoma, cáncer de próstata y carcinoma de células renales.

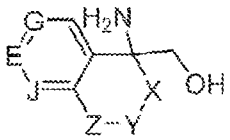
En la realización 32, la invención proporciona un proceso para producir el compuesto de fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

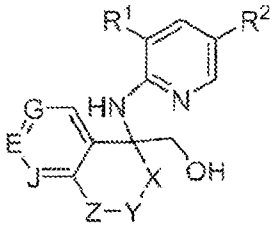
que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV),



(IV)

o una sal, solvato, estereoisómero, complejo, cocristal, éster u oxazolina del mismo,

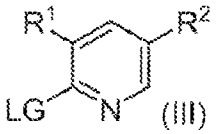
y el compuesto de fórmula (II),



(II)

o una sal, solvato, estereoisómero, complejo, cocristal, éster u oxazolina del mismo,

con un compuesto de fórmula (III)



(III)

o una sal, solvato, estereoisómero, complejo, cocristal, éster u oxazolina del mismo,

en donde

R^1 es F, Cl, Br, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$ u OCF_3;

R^2 es F, Cl, CF_3 o CN;

X es $(CH_2)_{1-2}$, CHF, CHD, CD_2 o CF_2;

Y es $(CH_2)_{0-2}$, CHF, CHD, CD_2, O, S, OCH_2 o CF_2;

Z es CH_2, CD_2, CHF, CDF, CF_2, CH(OH), CO, $CH(CH_3)$, O o S,

en donde, cuando Y es O, OCH_2 o S, Z es CH_2;

en donde, cuando Z es O, S, o NCH_3, Y es $(CH_2)_{0-2}$ o CF_2;

en donde, cuando Z es CH(OH), Y es CHF o CF_2;

J es CR^J;

en donde R^J es H, F, Cl, Br, CH_3, CD_3, CF_3, CHF_2, CDF_2, OCH3 o CN;

E es CR^E o N;

en donde R^E es H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CD_3, CHD_2, CH_2D, CHF_2, CDF_2, $C(CH_3)F_2$, $C(CD3)F_2$, CF_3, ciclopropilo, OCH_3, OCH_2CH_2OH, OCF_3, SCH_3, $SCHF_2$,

G es CH o N; y

LG es un grupo saliente seleccionado de F, Cl o Br;

opcionalmente en presencia de una base seleccionada entre K_2CO_3 o Et_3N,

para obtener el compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la realización 33, la invención proporciona un proceso de acuerdo con la realización 32, en donde el compuesto de fórmula (II) se cicla con reactivos seleccionados entre $SOCl_2$ en tolueno, cloruro de toluenosulfonilo o cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base seleccionada entre piridina o Et_3N, obteniéndose un compuesto de fórmula (I).

Definiciones

Como se usan en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácidos o de adición de bases de un compuesto de la presente invención. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Se pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

Se pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas e inorgánicas.

Las bases inorgánicas de las que se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En determinadas realizaciones, las sales se obtienen de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc y cobre; sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Algunas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Se pretende que cualquier fórmula proporcionada en el presente documento también represente formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en el presente documento, salvo por que se sustituyen uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionados. Los isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno.

Además, la incorporación de determinados isótopos, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una

semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico o la tolerabilidad. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de la presente invención. La concentración de deuterio puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en el presente documento, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si se indica que un sustituyente en un compuesto de esta invención es deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada uno de los átomos de deuterio designados de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio). Debe entenderse que la expresión "factor de enriquecimiento isotópico" se puede aplicar a cualquier isótopo de la misma manera que se describe para el deuterio.

Otros ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro tales como ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, respectivamente. En consecuencia, debe entenderse que la divulgación incluye compuestos que tienen incorporados uno o más de cualquiera de los isótopos mencionados anteriormente, incluidos, por ejemplo, isótopos radiactivos, tales como ^{3}H y ^{14}C, o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ^{2}H y ^{13}C. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado o ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos usando reactivos adecuados marcados con isótopos en lugar de los reactivos no marcados empleados con anterioridad.

Como se usa en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos el vehículo farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para la administración oral o parenteral.

Como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia útil en la preparación o el uso de una composición farmacéutica e incluye, por ejemplo, diluyentes, disolventes, medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, agentes isotónicos, agentes tamponantes, emulsionantes, agentes que retrasan la absorción, sales, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de disgregación, lubricantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, colorantes adecuados y combinaciones de los mismos, como sabrán los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 22.ª Ed. Pharmaceutical Press, 2013, págs. 1049-1070).

La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o una proteína, o mejorará los síntomas, aliviará las afecciones, ralentizará o retrasará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por HIF2α, o (ii) asociada con la actividad de HIF2α, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anormal) de HIF2α; o (2) reducir o inhibir la actividad de HIF2α; o (3) reducir o inhibir la expresión de HIF2α. En otra realización, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de HIF2α; o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de HIF2α.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a primates (por ejemplo, humanos, machos o hembras), perros, conejos, cobayas, cerdos, ratas y ratones. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una determinada afección, síntoma, trastorno o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a aliviar o mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta); o aliviar o mejorar al menos un parámetro físico o biomarcador asociado a la enfermedad o trastorno, incluidos los que pueden no ser perceptibles para el paciente.

En el presente documento, los términos "prevenir", "evitar" o "prevención" de cualquier enfermedad o trastorno se refieren al tratamiento profiláctico de la enfermedad o trastorno, o al retraso de la aparición o progresión de la enfermedad o trastorno

Como se usa aquí, un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en calidad de vida de dicho tratamiento.

Como se usa en el presente documento, se debe interpretar que el término "un", "uno/a", "el/la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) abarcan tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente.

Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otro modo en el presente documento o se contradiga claramente en el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o lenguaje ilustrativo (por ejemplo, "tal(es) como") proporcionados en el presente documento tiene por objeto únicamente ilustrar mejor la invención y no supone ninguna limitación del alcance de la invención por lo demás reivindicada.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del compuesto o compuestos de la presente invención, puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50 % de exceso enantiomérico, al menos un 60 % de exceso enantiomérico, al menos un 70 % de exceso enantiomérico, al menos un 80 % de exceso enantiomérico, al menos un 90 % de exceso enantiomérico, al menos un 95 % de exceso enantiomérico o al menos un 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (S)-. Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden estar presentes, si es posible, en forma *cis* (*Z*) o *trans* (*E*).

En consecuencia, como se usa en el presente documento, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como racematos, isómeros ópticos (enantiómeros), diastereómeros, estereoisómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de estereoisómeros se puede separar en función de las diferencias fisicoquímicas de los componentes en isómeros, diastereómeros y racematos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

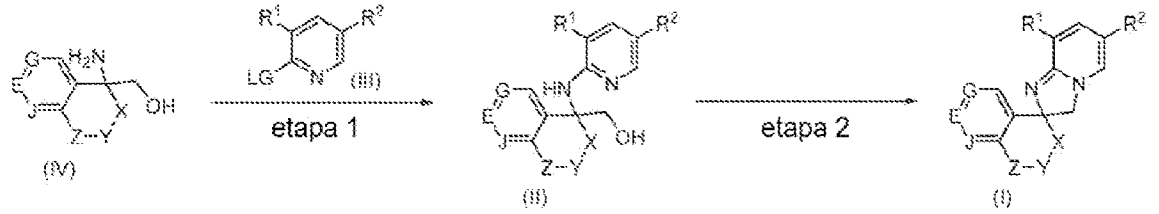
La estereoquímica del centro espirocíclico se ha asignado mediante análisis estructural de rayos X de monocristal para un subconjunto de los ejemplos solos, o unidos dentro del dominio PAS-B de HIF2α, o de los Intermedios utilizados para preparar los ejemplos. La estereoquímica de los ejemplos restantes se ha asignado por analogía basándose en sus afinidades con HIF2α: por ejemplo, la CI_{50} determinada en el ensayo Hif2α SPA del ejemplo 44 resultó ser más de 700 veces inferior que para el enantiómero correspondiente (*R*)-8'-(difluorometoxi)-6',7-bis(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina] (CI_{50} de HIF2α SPA >10000 nM).

Condiciones Generales:

Típicamente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según los esquemas proporcionados más adelante.

Los esquemas que figuran a continuación pretenden representar diastereoisómeros/enantiómeros individuales, así como sus mezclas isoméricas. La separación de diastereoisómeros/enantiómeros puede realizarse de acuerdo con las técnicas descritas en el presente documento.

Esquema 1: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)

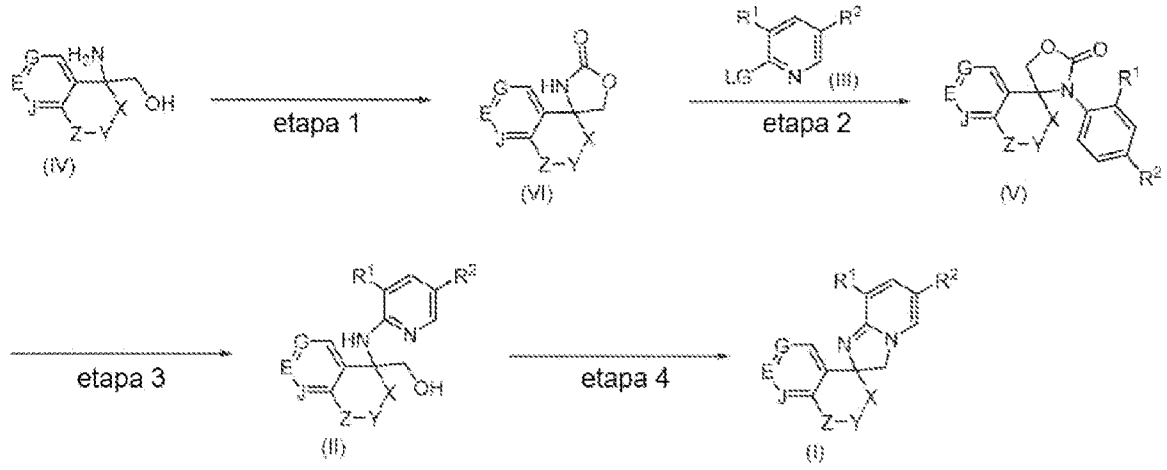


Etapa 1: El compuesto de fórmula (IV) se arila con una piridina de fórmula (III), donde LG es un grupo saliente, obteniéndose un compuesto de fórmula (II). La reacción de arilación puede ser una reacción de sustitución aromática nucleófila, donde el LG es un grupo como flúor, cloro o bromo, y la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base, tal como K_2CO_3 o Et_3N, con calentamiento. Como alternativa, la reacción puede ser una reacción de acoplamiento catalizada por metales de transición, por ejemplo una reacción de Buchwald, o una reacción de aminación de tipo Ullmann, donde el LG es un grupo como cloro, bromo o yodo, utilizando por ejemplo un catalizador de Pd, o un catalizador de Cu, como CuI, CuBr, o tiofeno-2-carboxilato de cobre(I), en presencia de una base, tal como KOtBu, o K_3PO_4.

Etapa 2: El compuesto de fórmula (II) se cicla, obteniéndose un compuesto de fórmula (I). El grupo alcohol puede activarse para convertirse en un grupo saliente calentándolo con reactivos como $SOCl_2$ en tolueno, o con cloruro de toluenosulfonilo, o cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base, como piridina o Et_3N, con o sin calentamiento.

En algunos casos, tanto la etapa 1 como la etapa 2 pueden llevarse a cabo en una reacción en un solo recipiente realizando la etapa 1 con dos o más equivalentes de piridina (III), en una reacción donde el alcohol también se arila por la piridina, obteniéndose el grupo saliente para la reacción de ciclación.

Esquema 2: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



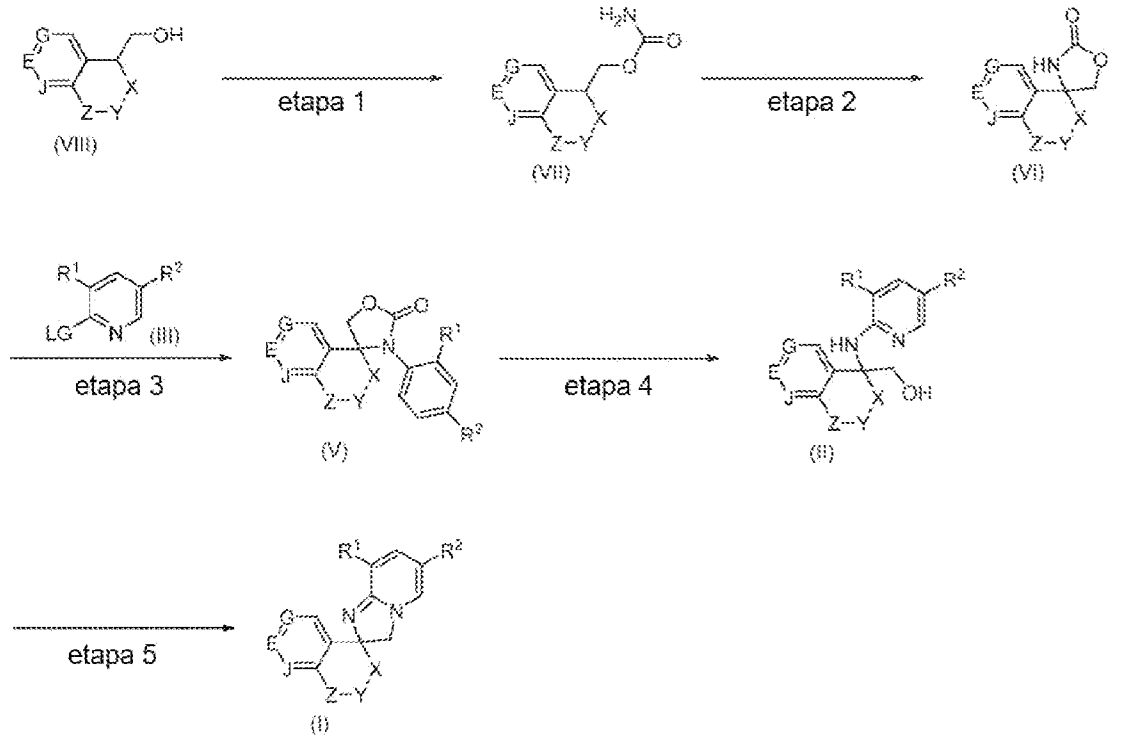
Etapa 1: En algunos casos, la reacción de arilación se lleva a cabo con el aminoalcohol protegido. Una forma protegida adecuada del aminoalcohol (IV) es la oxazolidinona (VI) que se prepara por reacción con fosgeno, o un equivalente de fosgeno, como el carbonil diimidazol, o trifosgeno, y la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base.

Etapa 2: El compuesto de fórmula (VI) se arila con una piridina (III), donde LG es un grupo saliente, obteniéndose un compuesto de fórmula (II). La reacción de arilación puede ser una reacción de acoplamiento catalizada por metales de transición, utilizando por ejemplo un catalizador de Pd en presencia de una base, como KOtBu. Como alternativa, la reacción de arilación puede ser una reacción de aminación de tipo Ullmann, utilizando por ejemplo un catalizador de Cu, como CuI, CuBr, o tiofeno-2-carboxilato de cobre(I), en presencia de una base, como KOtBu, o K_3PO_4.

Etapa 3: La oxazolidinona de fórmula (V) se desprotege en una reacción de hidrólisis, obteniéndose el aminoalcohol de fórmula (II) en ácido acuoso, o base, como NaOH en EtOH, Cs_2CO_3 en MeOH, dichas reacciones de hidrólisis pueden llevarse a cabo en presencia de un disolvente adicional, como THF.

Etapa 4: La reacción de ciclación puede llevarse a cabo de forma análoga a la descrita para la etapa 2 del esquema 1.

Esquema 3: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)

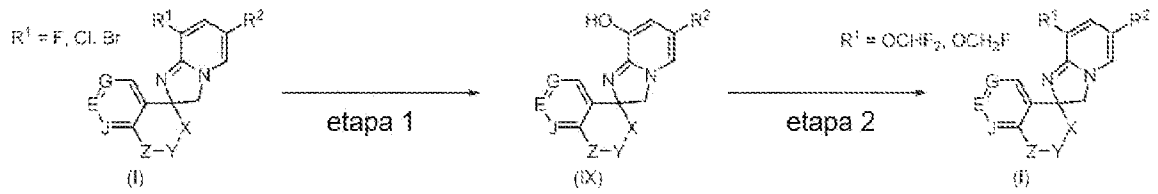


Etapa 1: El alcohol de fórmula (VIII) se convierte en el carbamato de fórmula (VII) en una reacción de acilación. La reacción puede llevarse a cabo con un agente acilante, como el isocianato de tricloroacetilo, que se hidroliza en una segunda etapa en condiciones básicas, como K_2CO_3 en MeOH, o NaOH en EtOH acuoso.

Etapa 2: El carbamato de fórmula (VII) se cicla a la oxazolidinona de fórmula (VI) en una reacción de inserción de nitreno. El intermedio de nitreno puede formarse mediante un proceso oxidativo, utilizando un oxidante como el diacetato de yodobenceno, y estabilizarse para reaccionar en la etapa de inserción mediante la adición de un catalizador, tal como $Rh_2(OAc)_4$, $Rh_2[OC(O)Ph]_4$, $Rh_2(esp)_2$, y con un aditivo, tal como MgO.

Etapas 3 - 5: La conversión de la oxazolidinona (VI) en compuestos de fórmula (I) puede llevarse a cabo de manera análoga a la descrita para las etapas equivalentes del esquema 2.

Esquema 4: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



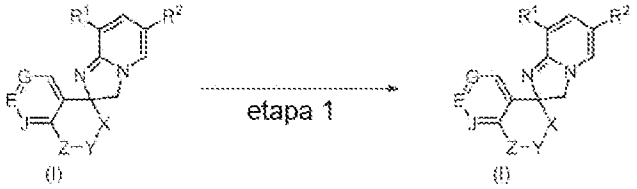
Etapa 1: Los compuestos de fórmula (I), donde R^1 es F, Cl o Br, pueden someterse a una reacción de sustitución nucleófila aromática con un alcóxido de sodio o potasio, obteniéndose intermedios donde R^1 es un grupo éter que puede desprotegerse adicionalmente en los fenoles correspondientes de fórmula (IX). Cuando el alcóxido procede

de 2-(metilsulfonil)etanol y NaH en DMF, el éter se desprotege *in situ*, obteniéndose directamente compuestos de fórmula (IX).

Etapa 2: El grupo fenol de los compuestos de fórmula (IX) puede alquilarse, obteniéndose compuestos de fórmula (I), donde R^1 es OCH_2F, $OCHF_2$. La reacción de alquilación puede llevarse a cabo con reactivos como bromo(difluorometil)trimetilsilano y KOH, o dibromodifluorometano y NaH, seguido de $AgBF_4$ en DCM.

Los compuestos de fórmula (I), donde R^1 es OMe pueden obtenerse directamente por reacción de un compuesto de fórmula (I), donde R^1 es F, Cl, o Br, con MeOH y NaOtBu.

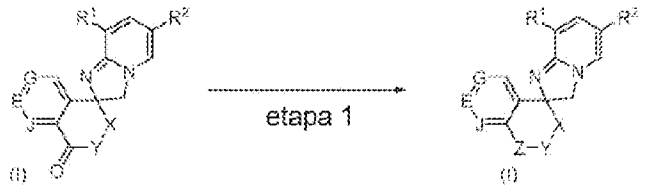
Esquema 5: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



Etapa 1: Los compuestos de fórmula (I), en donde E o J son CR^J o CR^E, en donde R^J y R^E son independientemente Cl, Br o I, y pueden convertirse mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición en compuestos de fórmula (I), donde R^J o R^E son Cl, H, CN, Me, d_3-Me, SCF_3, CHF_2, CF_2Me, MeO. La reacción de acoplamiento catalizada por metales de transición puede ser una formación de éter, como con tButilBrettPhos-Pd-G3, NaOtBu y MeOH en 1,4-dioxano, una formación de tiol, como con 3-mercaptopropanoato de 2-etilhexilo, $Pd_2(dba)_3$, xantphos e iPr_2NEt en 1,4-dioxano, el tiol libre se forma entonces en una reacción con NaOEt en EtOH, una reacción de difluorometilación, tal como con 2,2-difluoro-1-feniletanona, $Pd(dba)_2$, SPhos, y Cs_2CO_3 en tolueno, entonces se desacetila el intermedio con reactivos tales como KOH acuoso en tolueno, una tiometilación, por ejemplo con DMSO, CuI y DABCO, una reacción de hidrogenación, por ejemplo con un catalizador de Pd sobre carbono con hidrógeno en MeOH y THF, una reacción de cianación, por ejemplo con hexacianoferrato(II) de potasio, XPhos, XPhos Pd G3 y KOAc en agua y 1,4-dioxano, una reacción de trifluorometilación, como con trifluorometanosulfonato de difenil(trifluorometil)sulfonio y polvo de Cu en DMF, una reacción de borilación, como con bis(pinacolato)diboro, $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ y KOAc en 1,4-dioxano, los ésteres borónicos pueden convertirse posteriormente en los correspondientes derivados clorados mediante tratamiento con reactivos como CuCh en MeOH y agua.

Los productos de la reacción de acoplamiento catalizada por metales de transición de la fórmula (I) pueden convertirse en otros derivados de la fórmula (I) utilizando reacciones como trifluorometilación para convertir un tiol en un trifluorometiltiol utilizando (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo y KOH en AcCN.

Esquema 6: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)

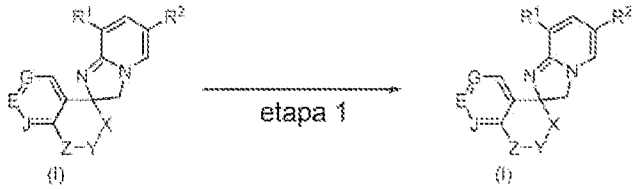


Etapa 1: Los compuestos de fórmula (I), donde Z = C=O, pueden convertirse en compuestos de fórmula (I), donde Z = C=O e Y = CHF, mediante una reacción de fluoración, tal como hacer reaccionar un intermedio de silil enol éter con Selectfluor en AcCN, el intermedio de silil enol éter puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (I), donde Z = C=O, mediante una reacción de sililación, tal como con trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo, y Et_3N en DCM, la secuencia puede repetirse, obteniéndose compuestos de la fórmula (I) donde Z = C=O e Y = CF_2, donde Z = CH(OH), utilizando una reacción de reducción, tal como con $NaBH_4$ en EtOH, el alcohol puede convertirse además en compuestos de la fórmula (1), donde Z = CHF, utilizando una reacción de fluoración, tal como con DAST en DCM.

Los compuestos de fórmula (I), donde Z = C=O, pueden prepararse por oxidación de compuestos de fórmula (I), donde Z = CH_2, por oxidación, como con oxígeno, *N*-hidroxiftalimida y nitrato de hierro(III) en AcCN, o a partir de

compuestos de fórmula (I), donde Z = un tiocetal mediante una reacción de desprotección, como con A-bromosuccinimida en acetona acuosa.

Esquema 7: Síntesis general de compuestos de fórmula (I)



Etapa 1: Los compuestos de fórmula (I), donde CR^J o CR^E son Br o I pueden convertirse mediante una reacción de litiación y adición del intermedio de organolitio resultante a un compuesto carbonílico seguido de una reacción de fluoración en compuestos de fórmula (I), donde CR^J o CR^E son CHF_2, como con nBuLi en THF seguido de la adición de DMF, y a continuación el intermedio formilado se fluora en una reacción de fluoración, como con DAST en DCM.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en la que se utilice un producto intermedio que se pueda obtener en cualquier fase de estos como material de partida y se realicen las etapas restantes o en la que los materiales de partida se formen *in situ* en las condiciones de reacción, o en la que los componentes de reacción se usen en forma de sus sales o material ópticamente puro. Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir los unos en los otros de acuerdo con métodos conocidos en general por los expertos en la técnica.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la composición comprende al menos dos vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos aquí. La composición farmacéutica puede formularse para determinadas vías de administración, como la administración oral, la administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, infusión, administración transdérmica o tópica) y administración rectal. La administración tópica también puede referirse a la aplicación por inhalación o intranasal. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en forma sólida (que incluye, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (que incluye, pero sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Los comprimidos se pueden recubrir con películas o con un recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con uno o más de:

a) diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

c) aglutinantes, p. ej., silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) disgregantes, p. ej., almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y

e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

MÉTODO DE USO DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de cualquiera de las fórmulas (I) y (Ia) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, muestran valiosas propiedades farmacológicas, p. ej., inhibiendo o modulando HIF2α, p. ej., como se indica en los ensayos *in vitro* e *in vivo* como se proporciona en las siguientes secciones, y por lo tanto están indicados para terapia o para su uso como productos químicos de investigación, p. ej., como compuestos herramienta.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención del cáncer, en donde el cáncer se selecciona de carcinoma adrenosuprarrenal, cáncer de mama, carcinoma de células renales de células claras (CCRcc), cáncer colorrectal (puede incluir cáncer de colon), tumor de células germinales (p. ej., tumor de células germinales craneal y extracraneal, tumor de células germinales gonadal y extragonadal), glioblastoma multiforme

(GBM), glioma, cáncer de cabeza y cuello (puede incluir cáncer de labio, de la cavidad oral y de boca), carcinoma hepatocelular, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, glioma maligno, cáncer ocular, cáncer pancreático, paraganglioma, feocromocitoma, cáncer de próstata y carcinoma de células renales.

Por tanto, como aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en terapia. En otra realización, la terapia se selecciona de una enfermedad que puede tratarse inhibiendo o modulando HIF2α. En otra realización, la enfermedad se selecciona de carcinoma adrenosuprarrenal, cáncer de mama, carcinoma de células renales de células claras (CCRcc), cáncer colorrectal (puede incluir cáncer de colon), tumor de células germinales (p. ej., tumor de células germinales craneal y extracraneal, tumor de células germinales gonadal y extragonadal), glioblastoma multiforme (GBM), glioma, cáncer de cabeza y cuello (puede incluir cáncer de labio, de la cavidad oral y de boca), carcinoma hepatocelular, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, glioma maligno, cáncer ocular, cáncer pancreático, paraganglioma, feocromocitoma, cáncer de próstata y carcinoma de células renales.

Por tanto, como aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) o (Ia), o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. En otra realización, la terapia se selecciona de una enfermedad que puede tratarse inhibiendo o modulando HIF2α. En otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista antes mencionada, convenientemente de cáncer, en particular.

Por tanto, como aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) o (Ia), o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento. En otra realización, el medicamento es para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, que puede tratarse inhibiendo o modulando HIF2α. En otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista antes mencionada, convenientemente de cáncer, en particular.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede tener una dosis unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de principio(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg o aproximadamente 1-50 mg de principios activos. La dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o la enfermedad o la gravedad de la misma que se esté tratando. Un médico, facultativo o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los principios activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad. Las propiedades de dosificación citadas son demostrables mediante ensayos *in vitro* e *in vivo* utilizando ventajosamente mamíferos, p. ej., ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse *in vitro* en forma de soluciones, p. ej., soluciones acuosas, e *in vivo* por vía enteral, parenteral, ventajosamente intravenosa, p. ej., como una suspensión o en solución acuosa. La dosis *in vitro* puede variar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar en función de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

"Combinación" se refiere a una combinación fija en una forma farmacéutica unitaria, o a una administración combinada donde un compuesto de la presente invención y un compañero de combinación (p. ej., otro fármaco como se explica más adelante, también denominado "agente terapéutico" o "coagente") pueden administrarse independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que los compañeros de combinación muestren un efecto cooperativo, p. ej., sinérgico. Los componentes individuales pueden envasarse en un kit o por separado. Uno o ambos componentes (p. ej., polvos o líquidos) pueden reconstituirse o diluirse hasta la dosis deseada antes de la administración. Se pretende que los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares, tal como se utilizan en el presente documento, abarquen la administración del componente de la combinación seleccionado a un único sujeto que lo necesite (por ejemplo, un paciente), y se pretende que incluyan pautas de tratamiento en las que los agentes no se administren necesariamente por la misma vía de administración o a la vez. El término "combinación farmacéutica", tal como se utiliza en el presente documento, significa un producto que resulta de mezclar o combinar más de un agente terapéutico e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los agentes terapéuticos. El término "combinación fija" significa que los agentes terapéuticos, p. ej., un compuesto de la presente invención y un compañero de combinación, se administran simultáneamente a un paciente en forma de una única entidad o dosis. La expresión "combinación no fija" significa que los agentes terapéuticos, p. ej., un compuesto de la presente invención y un participante en la combinación, se administran ambos a un paciente como entidades separadas de forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos, en donde una administración de este tipo proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, es decir, la administración de tres o más agentes terapéuticos.

La expresión "combinación farmacéutica", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una combinación fija en una forma farmacéutica unitaria o una combinación no fija o un kit de partes para la administración combinada donde dos o más agentes terapéuticos pueden administrarse independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de los intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que los compañeros de la combinación muestren un efecto cooperativo, p. ej., sinérgico.

La expresión "terapia combinada" se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico que se describe en la presente divulgación. Dicha administración engloba la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una proporción fija de los principios activos. Como alternativa, una administración de este tipo incluye la administración simultánea en múltiples o en recipientes separados (p. ej., comprimidos, cápsulas, polvos y líquidos) para cada uno de los ingredientes activos. Los polvos y/o líquidos pueden reconstituirse o diluirse hasta la dosis deseada antes de su administración. Además, dicha administración también engloba el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial, ya sea aproximadamente al mismo tiempo o en momentos diferentes. En cualquier caso, la pauta de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación farmacológica para tratar las afecciones o trastornos descritos en el presente documento.

El compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con, o antes o después, de uno o más agentes terapéuticos. El compuesto de la presente invención puede administrarse por separado, mediante una vía de administración idéntica o diferente, o de forma conjunta en la misma composición farmacéutica que los demás agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o potencia la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente junto con un compuesto de la invención.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente terapéutico como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

En una realización, la terapia es el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada mediante la inhibición o modulación de HIF2α. Los productos suministrados como preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro agente o agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro agente o agentes terapéuticos en forma separada, p. ej., en forma de kit.

En una realización, la invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) o (Ia), o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la combinación farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable, como se ha descrito anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) o (Ia), o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, como un contenedor, una botella dividida o un paquete de papel de aluminio dividido. Un ejemplo de este tipo de kit es un blíster, como los que se suelen utilizar para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede usar para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas a intervalos posológicos diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para facilitar el cumplimiento terapéutico, el kit de la invención comprende habitualmente instrucciones para su administración.

En las terapias combinadas de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por el mismo fabricante o por fabricantes diferentes. Por otro lado, el compuesto de la invención y el otro producto terapéutico pueden reunirse en una terapia de combinación: (i) antes de dispensar el producto combinado a los facultativos (p. ej., en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por parte de los propios facultativos (o bajo la supervisión del facultativo) poco antes de la administración; (iii) en los mismos pacientes, p. ej., durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

En consecuencia, la invención proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) o (Ia), o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, para tratar, o prevenir una enfermedad o afección mediada por la inhibición o modulación de HIF2α, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar, o prevenir una enfermedad o afección mediada por la inhibición o modulación de HIF2α en donde el medicamento se administra con un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también proporciona un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) o (Ia), o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección mediada por la inhibición o modulación de HIF2α, en donde el compuesto de fórmula (I) o (Ia), o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método de tratamiento, o prevención de una enfermedad o afección mediada por la inhibición o modulación de HIF2α, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección mediada por la inhibición o modulación de HIF2α, en donde el compuesto de fórmula (I) o (Ia), o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método de tratamiento, o prevención de una enfermedad o afección mediada por la inhibición o modulación de HIF2α, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los espectros de masas se adquirieron en sistemas LC-MS, SFC-MS o GC-MS utilizando métodos de ionización por electronebulización, químicos y de impacto electrónico con una serie de instrumentos de las siguientes configuraciones: Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ, $[M+H]^+$ se refiere al ion molecular protonado de la especie química, y $[M-H]^-$ se refiere al ion molecular desprotonado de la especie química.

Los espectros de RMN se realizaron con espectrómetros Bruker Ultrashield™400 (400 MHz) y Bruker Ultrashield™600 (600 MHz), tanto con como sin tetrametilsilano como patrón interno. Los desplazamientos químicos (valores δ) se presentan en ppm en campo descendente respecto al tetrametilsilano, el patrón de desdoblamiento en los espectros se designa como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuadruplete (c), multiplete, señales no resueltas o más solapadas (m), señal ancha (a). Los disolventes se proporcionan entre paréntesis.

Celite: Celite® (the Celite corporation) = adyuvante de filtración a base de tierra de diatomeas

Separador de fases: Biotage - Separador de fases de Isolute - (número de parte: 120-1908-F para 70 ml y número de parte: 120-1909-J para 150 ml)

Instrumentación

Microondas:	Todas las reacciones del microondas se llevaron a cabo en un iniciador de Biotage, irradiando a 0 - 400 W a partir de un magnetrón a 2,45 GHz con capacidad de procesamiento Robot Eight/ Robot Sixty, a menos que se indique otra cosa.
Métodos UPLC-MS:	Usando Waters Acquity UPLC con detector Waters SQ.

General

Columna	Acquity HSS T3, 1,8 µm, 2,1 × 50 mm,
Temperatura de la columna	60 °C
Eluyentes	A: agua + ácido fórmico al 0,05 % + acetato de amonio 3,75 mM (pH 3,8), B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04 %
Caudal	1,0 ml/min

Métodos

	Inicio	Gradiente	Retención/Meseta
UPLC-MS 1	5 % de B	del 5 % al 98 % de B en 1,40 min	98 % de B durante 0,40 min
UPLC-MS 2	5 % de B	del 5 % al 98 % de B en 1,40 min	98 % de B durante 0,40 min
UPLC-MS 3	1 % de B	del 1 % al 98 % de B en 1,40 min	98 % de B durante 0,40 min
UPLC-MS 4	5 % de B	del 5 % al 98 % de B en 9,40 min	98 % de B durante 0,40 min
UPLC-MS 5	5 % de B	del 5 % al 98 % de B en 2,40 min	98 % de B durante 0,40 min

UPLC-MS 6

Columna	Acquity HSS T3, 1,8 µm, 2,1 × 100 mm
Temperatura de la columna	60 °C
Eluyentes	A: agua + ácido fórmico al 0,05 % + acetato de amonio 3,75 mM (pH 3,8), B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04 %
Gradiente	del 5 % al 98 % de B en 9,4 min
Caudal	0,8 ml/min

UPLC-MS 7

Columna	Acquity UPLC BEH C18, 1,7 µm, 2,1 × 50 mm
Temperatura de la columna	80 °C
Eluyentes	A: agua + ácido fórmico al 0,05 % + acetato de amonio 3,75 mM, B: iPrOH + ácido fórmico al 0,05 %
Gradiente	del 5 % al 98 % de B en 1,7 min
Caudal	0,6 ml/min

Métodos de HPLC quiral / SFC:

C-HPLC 1

Instrumento:	Sistema de HPLC Agilent 1200
Inyección:	10 µl
Fase móvil:	heptano:EtOH:[MeOH+Et_2NH al 0,05 %] 80:10:10
Caudal:	1 ml/min
Columna:	Chiralcel OZ-I 20 µm 4,6 x 250 mm
Detección UV:	220 o 260 nm

C-HPLC 7

Instrumento:	Sistema de HPLC Agilent 1200

Inyección:	10 µl
Fase móvil:	heptano:TBME:EtOH+Et_2NH al 0,05 % 80:10:10
Caudal:	1 ml/min
Columna:	Chiralcel ID 5 µm 4,6 x 250 mm
Detección UV:	230 nm

C-SFC 8

Instrumento:	SFC analítica Waters UPC2
Fase móvil:	CO_2:MeOH con Et_2NH al 0,05 %
Caudal:	2,5 ml/min
Columna:	ChiralPak AD 3 µm 4,6 x 150 mm
Temperatura:	35 °C
Contrapresión:	10.000 kPa (100 bar)
Detección UV:	220 nm

C-HPLC 9

Instrumento:	Sistema de HPLC Agilent 1100
Inyección:	5 µl
Fase móvil:	heptano:DCM:MeOH 80:10:10
Caudal:	1 ml/min
Columna:	Chiralcel IC 5 µm 4,6 x 250 mm
Detección UV:	270 nm

C-SFC 10

Instrumento:	SFC analítica Waters UPC^2
Fase móvil:	CO_2[MeOH + Et_2NH al 0,05 %]
Gradiente:	5-40 % de B
Caudal:	2,5 ml/min
Columna:	Chiralpak AD, 150×4,6 mm D.I., 3 µm, 35 °C
BPR:	10.000 kPa (100 bar)
Detección UV:	220 nm

C-HPLC 12

Instrumento:	Sistema de HPLC Agilent 1100
Inyección:	10 µl
Fase móvil:	heptano:MeOH:EtOH+Et_2NH al 0,1 % 80:10:10

Caudal:	1 ml/min
Columna:	Chiralcel AD-H 5 µm 4,6 x 250 mm
Detección UV:	220 nm

C-HPLC 15

Instrumento:	Sistema de HPLC Agilent 1100
Inyección:	10 µl
Fase móvil:	heptano:iPrOH+Et_2NH al 0,05 % 60:40
Caudal:	1 ml/min
Columna:	Chiralpak IC 5 µm 4,6 x 250 mm
Detección UV:	280 nm

C-HPLC 16

Instrumento:	Sistema de HPLC Agilent 1100
Inyección:	10 µl
Fase móvil:	heptano:MeOH:EtOH+Et_2NH al 0,1 % 80:10:10
Caudal:	1 ml/min
Columna:	Chiralcel AD-H 5 µm 4,6 x 250 mm
Detección UV:	230 nm

C-HPLC 17

Instrumento:	Sistema HPLC Shimadzu prominence
Inyección:	5 µl
Fase móvil:	heptano:MeOH:EtOH: Et_2NH 90:5:5:0,1
Caudal:	1 ml/min
Columna:	Chiralpak OZ-H 5 µm 4,6 x 250 mm
Detección UV:	225 nm

C-SFC 19

Instrumento:	SFC analítica de Thar (SFC-A)
Fase móvil:	CO_2:[MeOH + Et_2NH al 0,05 %]
Gradiente:	5-40 % de B
Caudal:	2,4 ml/min
Columna:	Chiralpak AD, 150×4,6 mm D.I., 3 µm, 35 °C
BPR:	10.000 kPa (100 bar)
Detección UV:	220 nm

C-SFC 20

Instrumento:	Sistema UPLC Waters ACQUITY
Fase móvil:	CO_2:iPrOH con Et_2NH al 0,1 %
Caudal:	2,5 ml/min
Columna:	Chiralpak IG 5 µm 4,6 x 100 mm
Temperatura:	35 °C
Contrapresión:	10.000 kPa (100 bar)
Detección UV:	DAD 190-400 nm

HPLC 22

Fase móvil:	isocrática utilizando disolventes A: agua con TFA al 0,05 %, B: acetonitrilo con TFA al 0,05 %; gradiente: 0 min 56 % de B; 13 min 56 % de B; 13,5 min 100 % de B; 21,5 min 100 % de B; 22 min 56 % de B; 254 nm
Caudal:	1,0 ml/min
Columna:	Macherey + Nagel Nucleodur Sphinx RP 5 µm, 4,6 x 250 mm
Temperatura:	30 °C

C-HPLC 28

Instrumentación:	Sistema HPLC Shimadzu SCL-10A prominence
Inyección:	10 µl
Fase móvil:	heptano:EtOH 80:20 + Et_2NH al 0,1 %, TA
Caudal:	1 ml/min
Columna:	Chiralpak ID 5 µm 4,6 x 250 mm
Detección UV:	250 nm

C-HPLC 29

Instrumentación:	Sistema HPLC Shimadzu Prominence
Inyección:	10 µl
Fase móvil:	n-heptano:iPrOH+Et_2NH al 0,1 % 90:10
Caudal:	1 ml/min
Columna:	Chiralcel AD-H 5 µm 4,6 x 250 mm, TA
Detección UV:	230 nm

C-SFC 30

Instrumentación:	SFC analítica Waters UPC^2 (SFC-H)
Columna:	Chiralpak AD, 150 × 4,6 mm D.I., 3 µm
Fase móvil:	A para CO_2 y B para etanol + Et_2NH al 0,05 %
Gradiente:	B al 5-40 %
Caudal:	2,5 ml/min
Temperatura de la columna:	35 °C
Longitud de onda:	220 nm

C-HPLC 31

Instrumentación:	Sistema HPLC Shimadzu Prominence
Inyección:	10 µl
Fase móvil:	heptano:iPrOH + Et_2NH al 0,1 % 80:20
Caudal:	1 ml/min
Columna:	Chiralcel OD-H 5 µm 4,6 × 250 mm, TA
Detección UV:	250 nm

C-HPLC 33

Instrumentación:	Sistema HPLC Gilson PLC2020
Fase móvil:	heptano:EtOH + Et_2NH al 0,1 % 80:20
Caudal:	1 ml/min
Columna:	Chiralpak ID 5 µm 250 × 20 mm, 25 °C
Detección UV:	220 nm

C-HPLC 37

Instrumento:	Ultimate 3000
Inyección:	0,5 µl
Fase móvil:	heptano:EtOH + Et_2NH al 0,1 % 70:30
Caudal:	0,42 ml/min
Columna:	Chiralpak OJ-3 3 µm 3,0 × 100 mm, 30 °C
Detección UV:	265 nm

C-SFC 42

Instrumentación:	SFC analítica Waters UPC^2 (SFC-H)
Fase móvil:	CO_2: [EtOH+Et_2NH al 0,05 %]
Gradiente:	5-40 % de B
Caudal:	2,5 ml/min

Columna:	Chiralpak IC 3 µm 150 × 4,6 mm, 35 °C
Detección UV:	220 nm

C-SFC 43

Instrumentación:	SFC analítica Waters UPC^2 (SFC-H)
Fase móvil:	CO_2:[MeOH+Et_2NH al 0,05 %]
Gradiente:	5-40 % de B
Caudal:	2,5 ml/min
Columna:	Chiralpak IC 3 µm 150 × 4,6 mm, 35 °C
BPR:	10.000 kPa (100 bar)
Detección UV:	220 nm

C-HPLC 44

Instrumentación:	Sistema de HPLC Agilent 1200
Inyección:	10 µl
Fase móvil:	heptano:EtOH: [MeOH + Et_2NH al 0,1 %] 80:10:10
Caudal:	1 ml/min
Columna:	Chiralpak AD 20 µm 4,6 × 250 mm, TA
Detección UV:	225 nm

C-HPLC 45

Instrumentación:	Agilent 1200 DAD
Fase móvil:	heptano:MeOH (+ Et_2NH al 0,1 %]
Eluyente:	isocrático 80:20
Caudal:	1,0 ml/min
Columna:	Chiralpak AD-H
Detección UV:	220 nm

C-HPLC 47

Instrumentación:	Sistema Agilent 1200 DAD Magellan
Inyección:	5 µl
Fase móvil:	heptano:EtOH:MeOH+Et_2NH al 0,1 % 90:5:5
Caudal:	1 ml/min
Columna:	Chiralcel OD-H 5 µm 4,6 × 250 mm, TA
Detección UV:	225 nm

C-HPLC 49

Fase móvil:	heptano:EtOH:MeOH
Eluyente:	isocrático 70:15:15
Caudal:	1,0 ml/min
Columna:	Chiralpak IC
Detección UV:	225 nm

C-SFC 50

Fase móvil:	CO_2:EtOH ($iPrNH_2$ al 1 %)
Gradiente:	70:30 isocrático
Caudal:	4 ml/min
Columna:	Chiralcel ID 4,6 µm 250 × 4,6 mm, 40 °C
Detección UV:	220 nm

Métodos de Preparación:

Cromatografía de Fase Normal:

La cromatografía de fase normal se realizó sobre gel de sílice usando columnas preempaquetadas, como se detalla a continuación, o usando columnas de vidrio siguiendo la metodología de cromatografía ultrarrápida convencional, a menos que se indique otra cosa.

Sistema 1	Teledyne ISCO, CombiFlash Rf
Sistema 2	Biotage Isolera
Columna	cartuchos RediSep Rf preempaquetados, o cartuchos SNAP
Adsorción de muestras	sobre Isolute, o sobre gel de sílice, o aplicadas como soluciones

Cromatografía de fluidos supercríticos SFC 1:

Las purificaciones se realizaron en un sistema Waters Preparative SFC-100-MS con un detector Waters 2998 de matriz de fotodiodos y un detector Waters MS de cuadrupolo simple.

Modificador	Metanol
Presión	12.000 kPa (120 bar)
Temperatura de la columna	40 °C
Caudal	100 g/min

HPLC en fase inversa:

RP-HPLC 1

Sistema	Gilson PLC 2020
Columna	Dr. Maisch Reprosil 100 C18 5um; 250 × 30 mm
Temperatura de la columna	TA

Eluyentes	A: agua + TFA al 0,1%, B: acetonitrilo

RP-HPLC 2

Sistema	Waters
Columna	Waters Sunfire C18, DAB 5um; 100 × 30 mm
Temperatura de la columna	TA
Eluyentes	A: agua + TFA al 0,1%, B: acetonitrilo
Caudal	40 ml/min
Gradiente estándar	5 a 100 % de B en 20 min con una meseta al 100% durante 1 min

RP-HPLC 3

Sistema	Waters
Columna	Waters X-Bridge C18, DAB 5um; 100 × 30 mm
Temperatura de la columna	TA
Eluyentes	A: agua + NH_4OH 7,3 mM, B: acetonitrilo + NH_4OH 7,3 mM
Caudal	40 ml/min
Gradiente estándar	5 a 100 % de B en 20 min con una meseta al 100% durante 1 min

RP-HPLC 6

Sistema	Macherey + Nagel Nucleodur Sphinx RP (5 µm, 10 × 250 mm)
Temperatura de la columna	20 °C
Eluyentes	isocrático utilizando disolventes A: agua con TFA al 0,1 %; B: acetonitrilo con TFA al 0,1 %; 0 min de 57 % de B; 13 min de 57 % de B; 13,5 min de 100 % de B; 21 min de 100 % de B; 21,5 min de 57 % de B
Caudal	4,7 ml/min
Detección UV	254 nm y 240 nm

Muestras sólidas: los sólidos se analizaron utilizando los siguientes instrumentos y métodos.

Método de ATG	
Instrumento	TA Discovery/Q5000
Intervalo de temperatura	Equilibrar a 30 °C; Rampa 10 °C/min hasta 300 °C
Velocidad de barrido	10 °C/min
Flujo de nitrógeno	20 ml/min
Masa de la muestra	~2 mg
Método de CDB	
Instrumento	TA Q2000
Intervalo de temperatura	Equilibrar a 30 °C;

Método de ATG	
	Rampa de 10 °C/min hasta 300 °C
Velocidad de barrido	10 °C/min
Flujo de nitrógeno	50 ml/min
Masa de la muestra	~2 mg

Método XRPD (CPP)	
Instrumento	Bruker D8 Advance
Detector	VANTEC -500 (modo 1D)
Radiación	Kα de Cu (0,15406 nm)
Potencia del generador de rayos X	40 kV, 40 mA
Tamaño de paso, resolución	0,02 grados
Intervalo de exploración	3° a 45° (valor 2 theta)
Tiempo de exploración	4,50 min
Ranura de origen	ranura primaria: 0,6 mm, ranura secundaria: 5 mm, soller axial: 2,5°

SDV		
Instrumento	Intrinsic / Advantage/SPS 100n	
Masa de la muestra	2-5 mg	
Temperatura	25 °C	
Método	2 ciclos, dm/dt = 0,005, de 50 %de HR a 90 % de HR, de 90 % de HR a 0 % de HR, de 0 % de HR a 90 % de HR, de 90 % de HR a 50 % de HR.	

RMN	
Instrumento	Bruker AVANCE III 400MHZ
Sonda	5 mm PABBO BB-1H/D Z-GRD Z108618/0226
Temperatura	295,7 K
Tiempo de relajación	1 segundo
Instrumento	instrumento Brucker Ultrashield de 600 MHz
Método UPLC	
Instrumento	Acquity UPLC de Waters
Química de columna	ACQUITY UPLC BEH C18
Fabricante de la columna	Waters
Tamaño de las partículas (um)	1,7
Dimensiones (mm)	2,1 × 100
Temperatura de la columna (°C)	30
Caudal (ml/minuto)	0,50
Volumen de inyección (ul)	1
Disolvente de muestra	Acetonitrilo/agua (80:20)

RMN	
Concentración de la muestra (µg/ml)	300
Longitud de onda (nm)	248
Fase móvil A	TFA al 0,05 % en 95 % de agua y 5 % de acetonitrilo
Fase móvil B	TFA al 0,05 % en 95 % de acetonitrilo / 5 % de agua
Tiempo de ejecución (minutos)	12

Gradiente	% de B	minutos
	5	Inicio
	95	9,0
	95	10,0
	5	10,1
	5	12,0

Abreviaturas:

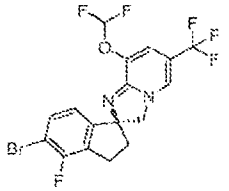
Abreviatura	**DESCRIPCIÓN**
AcCN	acetonitrilo
ac.	acuoso
Ar	argón
BPR	Contrapresión
salmuera	Solución acuosa saturada de cloruro de sodio
cataCXio a Pd G3	[(Di(1-adamantil)-butilfosfina)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]metanosulfonato de paladio(II)
(*S*,*R*,*R*)-Chenphos	1-diciclohexilfosfino-1'-{(*R*)-{(R_P)-2-[(*S*)-1-(dimetilamino)etil]ferrocenil}fenilfosfino}ferroceno
conc	concentrado
C-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)bifenilo
DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
dba	Dibencilidenacetona
DCM	Diclorometano
DEA	Dietanolamina
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina, *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina
DMA	*N,N*-dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO-d_6	hexadeuterodimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
CDB	Calorimetría diferencial de barrido
ee	Exceso enantiomérico

Abreviatura	DESCRIPCIÓN
ESI-MS	espectrometría de masas con ionización por electronebulización
h	hora
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
IPA	2-Propanol
IPAC	acetato de isopropilo
l / ml	litro / mililitro
LDA	diisopropilamida de litio
LC-MS	cromatografía líquida y espectroscopía de masas
LHMDS	Hexametildisilazida de litio
M	molar
min	minutos
Pf	Punto de fusión
MTBE	metil *terc*-butil éter
MW, mw	microondas
m/z	relación entre masa y carga
NaOtBu	*terc*-Butóxido de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
ORTEP	Trazado del elipsoide térmico de Oak Ridge
n-BuLi	n-butillitio
NEt_3, Et_3N	Trietilamina
NMP	*N*-metilpirrolidinona
RMN	Resonancia magnética nuclear
org	orgánico
$Rh_2(esp)_2$	ácido Bis[rodio(α,α,α',α'-tetrametil-1,3-bencenodipropiónico)]
$Rh(NBD)_2BF_4$	Tetrafluoroborato de bis(norbomadieno)rodio(I)
RM o rm	Mezcla de reacción
RP	Fase inversa
RPM	Revoluciones por minuto
TA	Temperatura ambiente
sat.	saturado
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBME	2-metoxi-2-metilpropano
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TPGS-750-M	Solución de metoxipolietilenglicol succinato de DL-α-tocoferol al 2 % en peso en H_2O
Tr	Tiempo de retención (si no se indica, en minutos)
UPLC	Cromatografía líquida de ultrarresolución
DRXP	Difracción de rayos X del polvo

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de esta. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica. Todos los materiales de partida, bloques estructurales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica. Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 1: (*S*)-5'-bromo-8-(difluorometoxi)-4'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno]

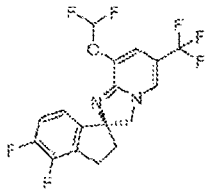


Se disolvió (*S*)-5'-bromo-8-(difluorometoxi)-4'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-indeno] (Intermedio G, 12,5 g, 21,5 mmol) en tolueno (100 ml) en un matraz purgado con Ar. Se añadió SOCh (9,89 ml, 135 mmol) en tolueno (10 ml) gota a gota y la RM se calentó a 80 °C durante 2 h. La RM se repartió entre TBME (100 ml), EtOAc (100 ml), MeOH (100 ml) y $NaHCO_3$ ac. saturado (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron a continuación con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto en bruto se adsorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (2 columnas de 120 g de SiOz; eluyente hexano: [DCM:MeOH 5:1] 100:0 a 50:50), seguida de cromatografía en fase inversa (RP-HPLC 1). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el AcCN se retiró por evaporación. El resto de la solución predominantemente acuosa se trató con $NaHCO_3$ sólido hasta que se volvió básica y después se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (s, 1H), 7,57 - 7,12 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,27 (c, 2H), 3,06 - 2,88 (m, 2H), 2,29 - 2,19 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 0,91 min; MS m/z $[M+H]^+$ 453 / 455; UPLC-MS 1.

Ejemplo 2: (*S*)-8-(difluorometoxi)-4',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno]

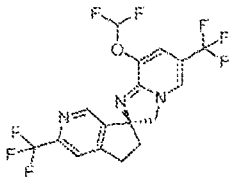


Una mezcla de (*S*)-(1-amino-4,5-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol (Intermedio K, 504 mg, 2,53 mmol), 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 1,38 g, 5,56 mmol), CuI (337 mg, 1,77 mmol), K_3PO_4 (1,01 g, 5,06 mmol) y DMF (1,8 ml) se calentó en un microondas a 160 °C durante 1 h. La RM se enfrió y se añadió CuI adicional (337 mg, 1,77 mmol) antes de calentar durante 1 h más a 160 °C. Se añadieron tolueno (1,8 ml) y $SOCl_2$ (922 µl, 12,64 mmol) a la RM enfriada que a continuación se calentó durante 40 min a 80 °C. A continuación, se diluyó la RM enfriada con EtOAc, la fase orgánica se lavó con NaHCOs acuoso saturado y salmuera, y la capa orgánica se evaporó y se mantuvo a alto vacío durante 1 h. A continuación, el residuo se recogió en DCM y la fase orgánica se lavó con NaHCOs ac. saturado y salmuera (cartucho de separación de fases), y después se evaporó. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía en fase normal (columna de 25 g de SiO_2 SNAP, eluyente hexano:EtOAc 100:0 a 75:25) seguida de cromatografía en fase inversa (RP-HPLC 3, gradiente: 30 % a 70 % de B durante 20 min) y la cristalización a partir de MeOH proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,81 (s, 1H), 7,00 - 7,08 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,67 - 7,24 (m, 2H), 4,22 - 4,45 (m, 2H), 3,08 - 3,19 (m, 1H), 2,88 - 3,05 (m, 1H), 2,23 - 2,51 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 0,71 min; MS m/z $[M+H]^+$ 393,0; UPLC-MS 1.

Ejemplo 3: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-3,6'-bis(trifluorometil)-5,6-dihidro-3'*H*-espiro[ciclopenta[*c*]piridin-7,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]

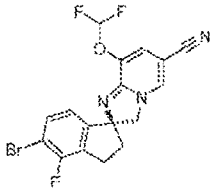


En un matraz de 50 ml se cargaron (*S*)-3,6'-bis(trifluorometil)-5,6-dihidro-3'*H*-espiro[ciclopenta[c]piridin-7,2'-imidazo[1,2-a]piridin]-8'-ol (Intermedio M, 50 mg,133 µmol), una solución ac. de KOH (4,1 M, 114 µl, 466 µmol) y DCM (6 ml). La RM se enfrió hasta 0 °C usando un baño de hielo y se añadió (bromodifluorometil)trimetilsilano (27 µl, 173 µmol) gota a gota. La RM se agitó a 0 °C durante 5 min, después se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera, se secó sobre un separador de fases y se concentró al vacío. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa (RP HPLC 3). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y liofilizaron, obteniéndose el compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,69 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52-7,15 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,44 - 4,35 (c, 2H), 3,13 - 2,98 (m, 2H), 2,31 - 2,28 (t, 2H).

LC-MS: Tr = 2,95 min; MS (*m/z*) = $[M+H]^+$ 426,2; UPLC-MS 4.

Ejemplo 4: (*S*)-5'-bromo-8-(difluorometoxi)-4'-fluoro-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno]-6-carbonitrilo

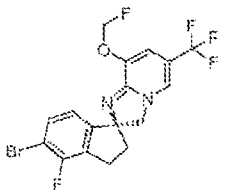


A una solución de (*S*)-(1-amino-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol (Intermedio J, 50,0 mg, 0,19 mmol) en DMF (1,80 ml) se le añadió 6-cloro-5-(difluorometoxi)nicotinonitrilo (Intermedio B, 89,0 mg, 0,30 mmol), K_3PO_4 (81,0 mg, 0,38 mmol) y CuBr (8.19 mg, 0.06 mmol), y la RM se agitó durante 2,5 h a 120 °C en un microondas. La RM se repartió entre TBME y H_2O y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con TBME, las capas orgánicas combinadas se lavaron a continuación con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó mediante SFC (SFC 1). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 4,36 - 4,25 (m, 2H), 3,07 - 2,92 (m, 2H), 2,34 - 2,22 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 0,76 min; MS m/z $[M+H]^+$ 409,9 / 411,9; UPLC-MS 1.

Ejemplo 5: (*S*)-5'-bromo-4'-fluoro-8-(fluorometoxi)-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno]

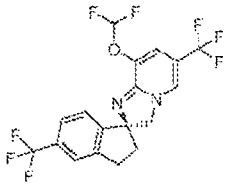


Una solución de (*S*)-5-bromo-4-fluoro-3'-(3-(fluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-oxazolidin]-2'-ona (Intermedio N, 40 mg, 62 µmol) en NaOH ac. 4 M (0,154 ml, 618 µmol) y EtOH (2 ml) se agitó durante 20 min a 80 °C. La RM enfriada se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ ac. saturado, se separaron las fases usando un separador de fases y se concentraron. El residuo se volvió a disolver en tolueno (2 ml) y se añadió $SOCl_2$ (6,76 µl, 0,093 mmol), y la RM se calentó durante 20 min a 80 °C. Después de enfriar, la RM se inactivó con MeOH, se concentró, se repartió entre EtOAc y NaHCOs ac. saturado, se secó la capa orgánica y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (RP-HPLC 3) y las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,78 (s, a, 1H), 5,89 (d, 2H), 4,34 - 4,35 (m, 2H), 3,09 - 2,91 (m, 2H), 2,32 - 2,22 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 3,25 min; MS m/z $[M+H]^+$ 435,1 / 437,1; UPLC-MS 4.

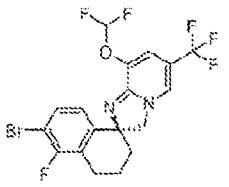
Ejemplo 6: (*S*)-8-(difluorometoxi)-5',6-bis(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno]



A una solución de (*S*)-5',6-bis(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-inden]-8-ol (Intermedio Q, 138 mg, 369 µmol) en DCM (1 ml), enfriada con un baño de hielo, se le añadió KOH (20 % en agua, 352 µl, 1,25 mmol) y (bromodifluorometil)trimetilsilano (82 mg, 396 µmol). La RM se agitó a 0 °C durante 30 min, se diluyó con DCM, la fase orgánica se lavó con H_2O y después salmuera, se separó haciéndola pasar a través de un cartucho de separación de fases y se concentró. La purificación mediante cromatografía en fase inversa (RP-HPLC 3) fue seguida de liofilización de las fracciones que contenían producto, dilución con MeOH y evaporación, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,82 (s, 1 H), 7,49 - 7,66 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,95 (brt, 1 H), 4,22 - 4,51 (m, 2H), 3,08 - 3,22 (m, 1H), 2,93 - 3,07 (m, 1H), 2,24 - 2,52 (m, 2H). LC-MS: Rt = 3,66 min; MS m/z $[M+H]^+$ 424,2; UPLC-MS 4.

Ejemplo 7: (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]

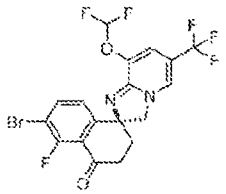


Una mezcla de (*S*)-(1-amino-6-bromo-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (Intermedio R, 1,0 g, 3,61 mmol), 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 1,81 g, 7,22 mmol), CuBr (264 mg, 1,81 mmol), K_3PO_4 (1,53 g, 7,22 mmol), y DMF (12 ml) se calentó en un microondas a 140 °C durante 7 h en atmósfera de argón. La RM enfriada se diluyó con NaHCOs ac. saturado, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 120 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 75:25). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose un sólido de color pardo, que se disolvió en tolueno (10,5 ml) y se añadió $SOCl_2$ (0,17 ml, 2,33 mmol). La RM se calentó a 70 °C durante 45 min. La RM se inactivó con NaHCOs ac. saturado, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 80 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 75:25). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron y se secaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (s, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,85 (dd, 2H), 1,72 (s, 1H).

LC-MS: Tr = 0,87 min; MS m/z $[M+H]^+$ 467,1 / 469,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 8: (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona

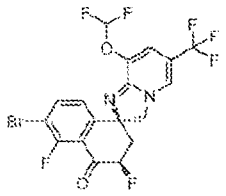


Se añadió agua (6 ml) a una solución de (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*,4'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'-ona (Intermedio S, 2,66 g, 4,58 mmol) en acetona (60 ml) y la RM se enfrió a 0 °C. Se añadió NBS (6,52 g, 36,7 mmol) y se agitó la RM a 0 °C durante 5 min y después se inactivó con tiosulfato de sodio acuoso saturado, se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 80 g de SiOz, eluyente DCM:MeOH 100:0 a 95:5). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 - 7,88 (m, 2H), 7,54 - 7,23 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 2,77 (dtq, 2H), 2,24 (dtd, 2H).

LC-MS: Tr = 0,76 min; MS m/z $[M+H]^+$ 480,9 / 482,9; UPLC-MS 1.

Ejemplo 9: (1'*S*,3'*R*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona



Se disolvió (*S*)-6'-bromo-4'-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno] (Intermedio U, 137 mg, 228 µmol) en AcCN (2 ml) en atmósfera de argón. La RM se enfrió a 0 °C y se añadió Selectfluor® (89 mg, 251 µmol). La RM se agitó a 0 °C durante 30 min y después a TA durante 1,3 h. La RM se inactivó con $NaHCO_3$ ac. saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 75:25). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron y se sometieron a SFC (SFC 1). Las fracciones que contenían producto se evaporaron, obteniéndose (1'S,3'S)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona como el primer pico en eluir, Tr 5,86 min (SFC 1).

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,61 (ddd, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,49 - 2,41 (m, 1H).

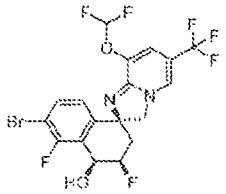
LC-MS: Tr = 0,98 min; MS m/z $[M+H]^+$ 499,0 / 500,9; UPLC-MS 1.

Se obtuvo (1'*S*,3'*R*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona como el segundo pico en eluir, Tr 8,32 min (SFC 1).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, 1H), 7,99 - 7,95 (m 1H), 7,32 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,86 - 5,63 (m, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,72 - 2,54 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 0,89 min; MS m/z $[M+H]^+$ 499,0 / 500,9; UPLC-MS 1.

Ejemplo 10 (1'*S*,3'*R*,4'*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'-ol



Se disolvió (1'*S*,3'*R*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona (Ejemplo 9, 60 mg, 118 µmol) en EtOH (2 ml). La RM se enfrió a 0 °C y se añadió tetrahidroborato de sodio (5,11 mg, 0,13 mmol). La RM se agitó a 0 °C durante 30 min. La RM se inactivó con HCl ac. 2 M y se agitó a TA durante 5 min, se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante SFC (SFC 1) y las fracciones que contenían producto se evaporaron, obteniéndose (1'*S*,3'*R*,4'*R*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'-ol como el primer pico en eluir, Tr 6,06 min. (SFC 3).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,07 (d, 1H), 4,96 (dt, 2H), 4,83 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 2,39 (d, 1H), 2,15 (c, 1H).

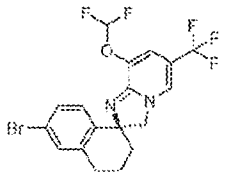
LC-MS: Tr = 0,74 min; MS m/z $[M+H]^+$ 501,1 / 503,1; UPLC-MS 1.

Se obtuvo (1'*S*,3'*R*,4'*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'-ol como el segundo pico en eluir, Tr 7,79 min. (SFC 3).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,14 - 6,95 (m, 2H), 5,79 (d, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,88 (dd, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 2,09 (t, 1H).

LC-MS: Tr = 0,74 min; MS m/z $[M+H]^+$ 501,0 / 503,0; UPLC-MS 1.

Ejemplo 11: (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]

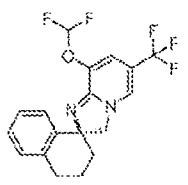


Se disolvió (*S*)-6'-bromo-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-8-ol (Intermedio W, 305 mg, 764 µmol) en DCM (7 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió KOH ac. (20 %, 0,4 ml, 1,64 mmol) a la RM seguido de (bromodifluorometil)trimetilsilano (127 µl, 802 µmol). La RM se agitó a 0 °C durante 10 min, después se diluyó con DCM y se lavó con salmuera, se secó sobre NaiSOr y se evaporó. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 75:25). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 - 7,80 (a, m, 1H), 7,34 - 6,90 (a, m, 4H), 7,32 (t, 1H), 4,30 - 3,96 (a, m, 2H), 2,79 - 2,72 (m, 2H), 1,98 - 1,62 (a, m, 4H).

LC-MS: Tr = 0,85 min; MS m/z $[M+H]^+$ 449,1 / 451,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 12: (*S*)-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



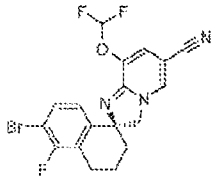
Se disolvió (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno] (Ejemplo 11, 43 mg, 85 µmol) en una solución de MeOH:THF (1:1) y se añadió Pd/C al 5 % (20 mg). La

RM se agitó con una presión positiva de hidrógeno (10 kPa, 0,1 bar) a TA durante 10,5 h. Después de purgar con N_2 se filtró la RM a través de un lecho de celite, se lavó con MeOH, y se evaporó el filtrado. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 24 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 75:25). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de una película de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (s, 1H), 7,59 - 7,98 (m, 6H), 4,30 - 3,98 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 1,97 - 1,83 (m, 3H), 1,73 (dt, 1H).

LC-MS: Tr = 0,76 min; MS m/z $[M+H]^+$ 371,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 13: (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo

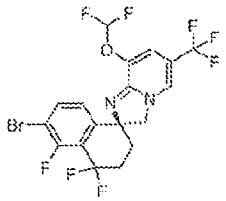


Se cargó un vial para microondas con (*S*)-(1-amino-6-bromo-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (Intermedio R, 1,5 g, 5,42 mmol), 6-cloro-5-(difluorometoxi)nicotinonitrilo (Intermedio B, 2,22 g, 10,8 mmol), K_3PO_4 (2,3 g, 10,8 mmol), CuBr (0,389 g, 2,65 mmol) y DMF (15 ml) en atmósfera de Ar. La RM se calentó en un microondas a 120 °C durante 145 min, se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 120 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 70:30). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,57 - 6,97 (m, 4H), 4,35 - 3,92 (m, 2H), 2,72 (dt, 2H), 1,84 (dt, 4H).

LC-MS: Tr = 0,82 min; MS m/z $[M+H]^+$ 424,2 / 426,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 14: (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-4',4',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]

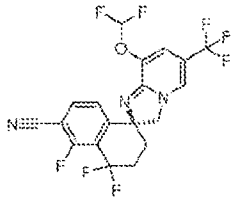


Se suspendió NIS (194 mg, 861 µmol) en DCM (3 ml) en atmósfera de Ar y se enfrió a - 78 °C. A la RM se le añadió gota a gota hidrofluoruro de piridina (107 µl, 861 µmol; 70 %) seguido de una solución de (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-diespiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolano] (Intermedio S, 120 mg, 215 µmol) en DCM (5 ml). La RM se agitó a - 78 °C durante 4,5 h, después se diluyó con EtOAc y se inactivó con tiosulfato de sodio acuoso saturado, y se extrajo 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron y se purificaron adicionalmente mediante SFC (SFC 1), y las fracciones que contenían producto se evaporaron y secaron, obteniéndose el compuesto del título.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (s, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,49 - 7,21 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,09 (s, 1H), 2,03 (t, 1H).

LC-MS: Tr = 0,94 min; MS m/z $[M+H]^+$ 503,0 / 505,0; UPLC-MS 1.

Ejemplo 15: (*S*)-8-(difluorometoxi)-4',4',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo

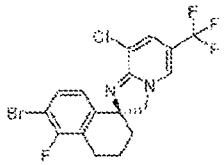


Se cargó un vial para microondas con (S)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-4',4',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno] (Ejemplo 14, 160 mg, 312 µmol), XPhos Pd G3 (26,4 mg, 31 µmol), XPhos (30,3 mg, 62 µmol), hexacianoferrato(II) de potasio (65,8 mg, 156 µmol), acetato de potasio (6,12 mg, 62 µmol) y 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (1,5 ml) en atmósfera de Ar. La RM se calentó en un microondas a 100 °C durante 1,5 h, después se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se diluyó con THF y se añadió SiliaMetS®Thiol (0,212 mmol, 150 mg, Tamaño de partícula: 40-63 µm, carga de 1,41 mmol/g, Silicycle), y la RM se agitó a 40 °C durante 1 h. Se filtró la RM, se lavó con THF y se evaporó el filtrado. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 75:25). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron. El residuo se trituró con hexano, se filtró y se secó, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (t, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 - 7,13 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,13 (d, 1H), 2,05 (d, 1H).

LC-MS: Tr = 0,87 min; MS m/z $[M+H]^+$ 450,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 16: (*S*)-6'-bromo-8-cloro-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]

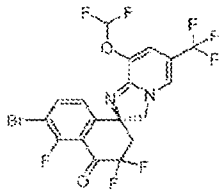


Se disolvió (*S*)-(6-bromo-1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (Intermedio P1, 215 mg, 427 µmol) en tolueno (2 ml) en atmósfera de Ar y se añadió SOCh (0,05 ml, 685 µmol). La RM se calentó a 80 °C durante 1 h, se enfrió, después se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 70:30). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron. El residuo se disolvió en Et_2O con unas cuantas gotas de EtOAc y después se añadió heptano. La solución resultante se mantuvo en un frigorífico a 4 °C durante 18 h. las impurezas precipitadas se retiraron mediante filtración. El licor madre se evaporó y el resto del sólido se secó, obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (s, 1H), 7,57 - 7,39 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,20 (dd, 2H), 2,86 - 2,63 (m, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 2H), 1,77 - 1,63 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 0,82 min; MS m/z $[M+H]^+$ 435,1 / 437,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 17: (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',3',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona



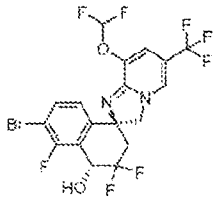
Se disolvió (*S*)-6'-bromo-4'-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno] (Intermedio X, 177 mg, 274 µmol) en AcCN (5 ml) en atmósfera de Ar.

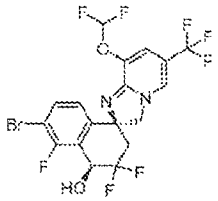
La RM se enfrió a 0 °C y se añadió Selectfluor® (126 mg, 356 µmol). La RM se agitó a TA durante 5 h, después se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 24 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 75:25). Las fracciones que contenían producto se combinaron, evaporaron y secaron, obteniéndose el compuesto del título.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,49 - 7,21 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,10 - 2,95 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 1,08 min pico ancho; MS m/z $[M+H]^+$ 516,9 / 518,9; UPLC-MS 1.

Ejemplos 18 y 19: (1'*S*,4'*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',3',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'-ol y (1'*S*,4'*R*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',3',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'-ol





Se disolvió (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',3',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona (Ejemplo 17, 116 mg, 213 µmol) en EtOH (5 ml) en atmósfera de Ar. La RM se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro de sodio (9,2 mg, 234 µmol). La RM se agitó a 0 °C durante 1 h, después se inactivó con 4 gotas de HCl ac. 2 M y la RM se agitó a TA durante 5 min. La RM se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante SFC (SFC 1) y las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose (1'*S*,4'*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',3',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'-ol como el primer pico en eluir, Tr 7,54 min (SFC 1)

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (c, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,87 - 4,81 (m, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 2,69 - 2,53 (m, 2H).

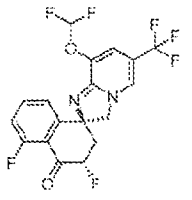
LC-MS: Tr = 0,86 min; MS m/z $[M+H]^+$ 518,9 / 520,9; UPLC-MS 1.

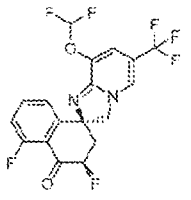
Se obtuvo (1'*S*,4'*R*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',3',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'-ol como el segundo pico en eluir, Tr 8.80 min (SFC 1).

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (c, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,53 - 2,43 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 0,77 min; MS m/z $[M+H]^+$ 519,0 / 521,0; UPLC-MS 1.

Ejemplos 20 y 21: (1'*S*,3'*R*)-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona y (1'*S*',3'*R*)-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona





Se añadió Selectfluor® (1,64 g, 4,62 mmol) a (*S*)-4'-((terc-butildimetilsilil)oxi)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno] (Intermedio AB, 2,05 g, 3,85 mmol) en AcCN (40 ml) en atmósfera de Ar y se enfrió a 0 °C. La RM se agitó a 0 °C durante 3,5 h, después se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 120 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 70:30). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose los compuestos del título. Los diastereómeros

se separaron mediante HPLC quiral: (instrumento: Sistema Gilson Trilution I; columna: Lux Cellulose-5, 5 µM 250 × 30 mm, 25 °C; eluyente: n-heptano (saturado con MeOH)/iPrOH 8:2: detección: UV 230 nm; caudal 20 ml/min; volumen de inyección 1,0 ml), obteniéndose (1'S,3'R)-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona como el segundo pico en eluir, Tr 8,8 min (C-HPLC-18).

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,57 - 7,22 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 5,61 (m, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,47 - 2,38 (m, 1H).

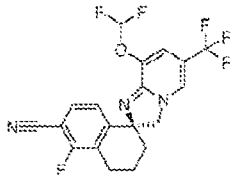
LC-MS: Tr = 0,68 min; MS m/z $[M+H]^+$ 421,0; UPLC-MS 1.

Se obtuvo (1'*S*,3'*S*)-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona como el primer pico en eluir, Tr 4,9 min (C-HPLC-18).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (s, 1H), 7,70 (td, 1H), 7,58 - 7,17 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 2H no asignado debido a los picos de disolvente.

LC-MS: Tr = 0,77 min; MS m/z $[M+H]^+$ 421,0; UPLC-MS 1.

Ejemplo 22: (*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo

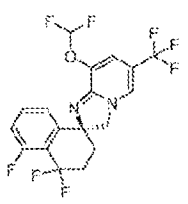


Se cargó un vial para microondas con (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno] (Ejemplo 7, 245 mg, 524 µmol), XPhos Pd G3 (44,4 mg, 52 µmol), XPhos (51 mg, 105 µmol), hexacianoferrato(II) de potasio (111 mg, 262 µmol), acetato de potasio (6,4 mg, 66 µmol),1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) en atmósfera de Ar. La RM se calentó en un microondas a 100 °C durante 1,5 h. La RM se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 80 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 75:25). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron. El residuo se disolvió en MeOH (4 ml) y se filtró a través de un cartucho Stratosphere SPE PL-Thiol (500 mg/6 ml; Agilent Technologies) y se evaporó el filtrado. El residuo se volvió a purificar mediante cromatografía en fase inversa (RP-HPLC 2). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se repartieron entre DCM y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6, con TFA como aditivo) δ 8,76 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,78 - 2,71 (m, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 0,77 min; MS m/z $[M+H]^+$ 414,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 23: (*S*)-8-(difluorometoxi)-4',4',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



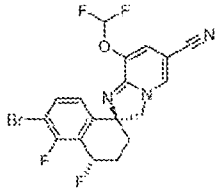
Se suspendió NIS (261 mg, 1,16 mmol) en DCM (5 ml) en atmósfera de Ar y se enfrió a - 78 °C. A la RM se le añadió gota a gota hidrofluoruro de piridina (0,144 ml, 1,16 mmol) seguido de una solución de (*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-diespiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolano] (Intermedio Y, 140 mg, 0,29 mmol) en DCM (10 ml). La RM se agitó a -78 °C durante 4 h. La RM se diluyó con EtOAc y solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se

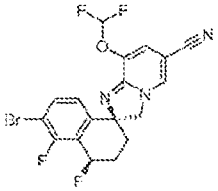
absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 80:20). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se evaporaron y se secaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,62 - 7,13 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,64 - 2,27 (m, 2H), 2,10 1,95 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 0,78 min; MS m/z $[M+H]^+$ 425,0; UPLC-MS 1.

Ejemplos 24: (2*S*,4'*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-4',5'-difluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo y (2*S*,4'*R*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-4',5'-difluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno] -6-carbonitrilo





Se añadió DAST (6,5 µl, 48 µmol) a (1'*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-4'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo (Intermedio AC y AD, 11 mg, 24 µmol) en DCM (0,5 ml) enfriado a -78 °C en atmósfera de Ar. La RM se agitó a TA durante 1 h, después se añadió DAST adicional (6,5 µl, 48 µmol) y la RM se agitó durante otros 45 min a TA. La RM se inactivó con $NaHCO_3$ ac. saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante SFC (SFC 1) y las fracciones que contenían producto se evaporaron, obteniéndose el primer diastereómero en eluir con la mayor afinidad por el dominio PAS-B de HIF2 y cuyos datos se incluyen en la tabla de actividades.

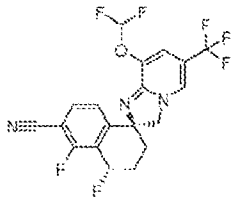
LC-MS: Tr = 0,82 min; MS m/z $[M+H]^+$ 442,0 / 444,0; UPLC-MS 1.

El segundo diastereómero en eluir se absorbió sobre Isolute y se volvió a purificar mediante cromatografía en fase normal (columna de 12 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 30:70). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 5,86 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 2,26 - 1,95 (m, 3H), 1,88 - 1,80 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 0,78 min; MS m/z $[M+H]^+$ 442,0 / 444,0; UPLC-MS 1.

Ejemplo 25: (1'*S*,4'*S*)-8-(difluorometoxi)-4',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo



Se añadió DAST (0,02 ml, 151 µmol) al primer diastereómero en eluir de la reducción de (*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-4'-oxo-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo (Intermedios AE/AF, 30 mg, 68 µmol) en DCM (2 ml) enfriado a -78 °C en atmósfera de Ar. La RM se agitó a 0 °C durante 2,5 h, después se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron y los diastereómeros se separaron mediante SFC (SFC-1), obteniéndose el compuesto del título como el primer pico en eluir en forma de un sólido de color amarillo, Tr = 5,7 min.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,89 (dd, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,18 - 1,98 (m, 2H), 1,94 - 1,87 (m, 1H).

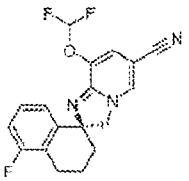
LC-MS: Tr = 0,79 min; MS m/z $[M+H]^+$ 432,1; UPLC-MS 1.

Se obtuvo (1'*S*,4'*R*)-8-(difluorometoxi)-4',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3H-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo como el segundo pico en eluir en forma de un sólido de color amarillo, Tr = 8,1 min.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 2,46 - 2,32 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,94 - 1,89 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 0,74 min; MS m/z $[M+H]^+$ 432,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 26: (*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo

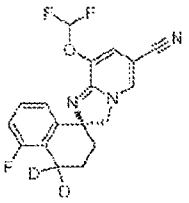


Una solución de (*S*)-(1-amino-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (Intermedio AA, 700 mg, 3,59 mmol), 6-cloro-5-(difluorometoxi)nicotinonitrilo (Intermedio B, 1,47 g, 7,17 mmol), yoduro de cobre (205 mg, 1,08 mmol) y fosfato de potasio (1,52 g, 7,17 mmol) en DMF (18 ml) se calentó a 140 °C en un microondas durante 1,5 h. La RM se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron 2 veces con agua, se secaron (separador de fases) y se evaporaron. El material en bruto se disolvió en THF (20 ml), se añadió SiliaMetS®Thiol (Tamaño de partícula: 40-63 µm, carga con 1,35 mmol/g, 6,45 mmol, 4,78 g) y la mezcla se removió durante 1 h a 40 °C. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal (columna de 120 g de SiO_2, eluyente EtOAc:c-hexano 0:100 a 25:75), obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,73 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 2,51 min; MS m/z $[M+H]^+$ 346,2; UPLC-MS 6.

Ejemplo 27: d_2-(*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo

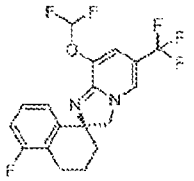


Una solución de (*S*)-(1-amino-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il-4,4-d_2)metanol (Intermedio AG, 22 mg, 0,10 mmol), 6-cloro-5-(difluorometoxi)nicotinonitrilo (Intermedio B, 39,7 mg, 0,19 mmol), yoduro de cobre (5,54 mg, 0,03 mmol) y fosfato de potasio (41,2 mg, 0,19 mmol) en DMF (0,5 ml) se calentó a 140 °C en un microondas durante 1,5 h. La RM se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron 2 veces con agua, se secaron (separador de fases) y se evaporaron. El residuo en bruto se disolvió en THF (2 ml), se añadió SiliaMetS®Thiol (tamaño de partícula: 40-63 µm, carga con 1,35 mmol/g, 0,09 mmol, 64 mg) y la mezcla se removió durante 1 h a 40 °C. Se filtró la mezcla, se lavó con THF y se evaporó el filtrado. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC 2), las fracciones que contenían producto se neutralizaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrajeron con DCM y se evaporaron. El residuo se volvió a purificar mediante HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC 3), las fracciones que contenían producto se extrajeron con DCM y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 3H), 4,24 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 2,52 min; MS m/z $[M+H]^+$ 348,2; UPLC-MS 6.

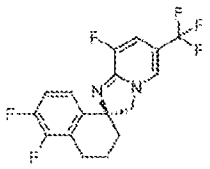
Ejemplo 28: (*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



Se añadió SOCh (0,07 ml, 0,959 mmol) a (*S*)-(1-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (Intermedio CK, 290 mg, 607 µmol) en tolueno (6 ml) en atmósfera de Ar. La RM se calentó a 80 °C durante 45 min, se enfrió, después se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en MeOH y se filtró a través de un cartucho Stratosphere SPE PL-Thiol (500 mg/6 ml; Agilent Technologies) y se evaporó el filtrado. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 80 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 80:20). Las fracciones que contenían producto se combinaron, evaporaron y secaron, obteniéndose el compuesto del título. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,20 (dt, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,03 (ddd, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,76 - 1,65 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 0,78 min; MS m/z $[M+H]^+$ 389,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 29: (*S*)-5',6',8-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]

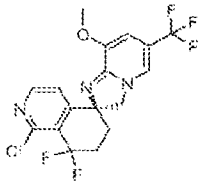


A una solución de (*S*)-(5,6-difluoro-1-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (Intermedio O1, 90 mg, 167 µmol) en tolueno (5 ml) se le añadió $SOCl_2$ (122 µl, 1,67 mmol). Se selló el vial y se agitó a 80 °C durante 5 min, se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc. Esta mezcla se lavó 2 veces con Na_2SO_4 acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc que contiene NH_3 7 M al 1 % en MeOH), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (s, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 2H), 7,13 7,09 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 2,82 - 2,69 (m, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,77 - 1,70 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 0,74 min; MS m/z $[M+H]^+$ 359,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 30: (*S*)-1'-cloro-8',8'-difluoro-8-metoxi-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]



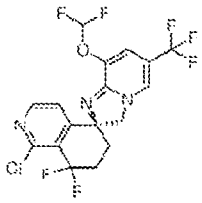
Se añadió MeOH (41 µl, 1,006 mmol) a una mezcla de (*S*)-1'-cloro-8,8',8'-trifluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Intermedio AH, 80 mg, 201 µmol) y NaOtBu (26 mg, 262 µmol) en 1,4-dioxano (2 ml) a TA en atmósfera de argón. La RM se calentó a 50 °C durante 18 h, se enfrió y se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se extrajo 3 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron haciéndolas pasar a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 0:100) seguida de SFC quiral (columna: Chiralpak IC, 5 µm, 250 × 30 mm; eluyente: 40 % de iPrOH + 0,1 % de NH_4OH acuoso;

temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; presión: 12.000 kPa (120 bar)), obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,31 (c, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,69 - 2,31 (m, 2H), 2,18 - 1,91 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 0,64 min; MS m/z $[M+H]^+$ 406,1 / 408,0; UPLC-MS 1.

Ejemplo 31: (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]



Se añadió $SOCl_2$ (3,87 ml, 53,1 mmol) gota a gota a una solución de (*S*)-(1-cloro-5-((3-(difluorometoxi)-5 -(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-8, 8-difluoro-5, 6, 7, 8-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol (Intermedio AJ, 12,84 g, 26,5 mmol) en tolueno (160 ml) a TA en una atmósfera de argón. A continuación, se calentó la RM durante 30 min a 80 °C, se enfrió a 0 °C, se añadió MeOH y se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCOs ac. saturado, se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre NaiSOr y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (330 g de gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 70:30) y las fracciones que contenían producto se evaporaron y recogieron en un volumen mínimo de MeOH y se dejaron reposar a TA durante 18 h. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante filtración después de secar al vacío. Se pudo obtener una segunda recolección del compuesto del título a partir del filtrado después de la cromatografía en fase normal y cristalización a partir de MeOH.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 2,68 - 2,54 (m, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 1H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H).

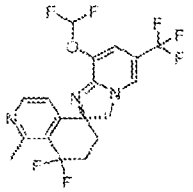
LC-MS: Tr = 0,80 min; MS m/z $[M+H]^+$ 442,4 / 444,4; UPLC-MS 1.

Las sales siguientes se prepararon a partir de la forma de base libre anterior de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,5'-isoquinolina] mediante filtración con los contraiones adecuados.

Fumarato con una estequiometría 1:1 (mm 557,77), mp (DSC) 171,9 y 179.8 °C (inicio): La fase libre (76,0 mg, 172 µmol) se colocó en un vial de vidrio de 2 ml y se añadió iPrOH (500 µl) y la suspensión de color amarillo se agitó a 55 °C. Después de agitar durante 4 h a 55 °C, se añadió ácido fumárico (19,95 mg, 172 µmol) y la RM se mantuvo como una suspensión. Se detuvo el calentamiento y la suspensión se agitó a TA durante 18 h, el sólido se separó por centrifugación y el polvo se secó al vacío a 40 °C, obteniéndose el compuesto del título.

Sulfato con una estequiometría 1:1 (mm 539,78), mp (DSC) 135,8 °C (inicio): La fase libre (56,67 mg, 128 µmol) se colocó en un vial de vidrio de 2 ml y se añadió iPrOH (400 µl) y la suspensión de color amarillo se agitó a TA. A continuación, se añadió H_2SO_4 acuoso (1 N, 128 µl), transformando la RM en una suspensión de color blanquecino en aproximadamente 10 min. La suspensión se agitó a TA durante 18 h, el sólido se separó por centrifugación y el polvo se secó al vacío a 40 °C durante 18 h, obteniéndose el compuesto del título.

Ejemplos 32: (*S*)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-1'-metil-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]



Una mezcla de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Ejemplo 31, 50 mg, 112 µmol), trimetilboroxina (13 µl, 90 µmol), Cs_2CO_3 (73 mg, 224 µmol) y complejo de $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (9,2 mg, 11 µmol) en 1,4-dioxano (0,9 ml) y agua

(0,1 ml) se calentó en atmósfera de argón a 100 °C durante 20 h y después a 120 °C durante 4 h. La RM enfriada se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y DCM, se extrajo 2 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron haciéndolas pasar a través de un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se recogió en MeOH y se removió con resina Biotage SPE-PL Thiol seguido de purificación por SFC (SFC 1 con una columna Princeton 4-EP 60 A 5 µm 250x30 mm, eluyente de MeOH al 2-22 %), obteniéndose (S)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-1'-metil-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] como el primer pico en eluir, Tr 6,73 min.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,61- 2,36 (m, 2H), 2,11 - 1,98 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 0,68 min; MS m/z $[M+H]^+$ 422,1; UPLC-MS 1.

Se obtuvo (*S*)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] como el segundo pico en eluir, Tr 7,36 min.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,97 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,51 - 2,27 (m, 2H), 2,25 - 2,19 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 0,64 min; MS m/z $[M+H]^+$ 408,1; UPLC-MS 1.

El ejemplo 32 también puede sintetizarse mediante el siguiente procedimiento alternativo:

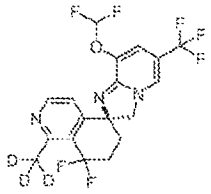
Una solución de trimetilboroxina (5,1 g, 40, 7 mmol) en iPrOAc (10 ml) se añadió a una mezcla de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Ejemplo 31, 18,0 g, 40,7 mmol) y Cs_2CO_3 (26,6 g, 81,5 mmol) en iPrOAc (290 ml) en una atmósfera de N_2. A continuación, se añadió PdCh(dppf) (298 mg, 0,4 mmol) con protección de N_2 y la mezcla se purgó con N_2 durante 10 min. El reactor se transfirió a un baño de aceite precalentado y se agitó a 100 °C durante 24 h. Se añadieron $PdCl_2$(dppf) (298 mg, 0.4 mmol) y trimetilboroxina (1,4 g, 11,2 mmol) adicionales con protección de N_2, y la RM se sometió a reflujo durante otras 17 h. La RM enfriada se filtró y se lavó con iPrOAc (150 ml), y a continuación, el filtrado se lavó con agua (250 ml). La fase acuosa separada se extrajo con iPrOAc (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 10 % (200 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (gel de sílice con un tamaño de poro de malla 200-300, eluyente heptano:EtOAc 77:34 a 50:50), obteniéndose un sólido de color blanquecino. Se añadió MTBE/heptano 1:5 (240 ml) y la mezcla se agitó en un evaporador rotatorio sin vacío y una temperatura del baño de 60 °C. Después de disolver hasta obtener una solución de color rojo/amarillo brillante se precipitó un sólido de la mezcla que se dejó enfriar a TA. El sólido se recogió por filtración, y se añadió heptano (120 ml) al licor madre, obteniéndose una segunda recolección de material. El compuesto del título se obtuvo después de una cristalización adicional a partir de MTBE:heptano 1:5 y secado.

Las siguientes formas cristalinas y sales se prepararon a partir de la forma de base libre anterior de (*S*)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-1'-metil-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] mediante siembra y mediante filtración con los contraiones adecuados.

Modificación cristalina A mp (DSC) 129,9 °C (inicio): La fase libre (3,13 g, 7,06 mmol, 95,5 % del ensayo) e iPrOH (3 ml) se añadieron a un recipiente de 100 ml y la mezcla se calentó a 65 °C (temperatura de la camisa) con agitación mecánica a 250 RPM. Se añadió n-heptano (9 ml) a la mezcla a lo largo de 1 h, seguido de la adición de cristales de siembra de la modificación A (30 mg) a 65 °C. La mezcla resultante se volvió turbia, y se mantuvo a 65 °C durante ~1 h. Se añadió n-heptano adicional (51 ml) a lo largo de 10 h, la temperatura se mantuvo a 65 °C durante 1 h más, y después se enfrió la mezcla a 4 °C a lo largo de 4 h. Después de mantener la suspensión a 4 °C durante 2,5 h se recogió el sólido por filtración a 25 °C usando un filtro de vidrio, y se lavó con una mezcla de iPrOH y n-heptano (v/v=1:20, 4,2 ml). El sólido se secó al vacío a 60 °C durante 3,5 h, obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo (2,46 g).

Fumarato con una estequiometría 1:1 (mm 537,37), mp (DSC) 172,3 (inicio): La fase libre (2,0 g) se colocó en un reactor EasyMax de 100 ml y se añadió una mezcla de iPrOH y heptano (80:20, 40 ml). Se añadió ácido fumárico (1,73 mg), y la RM se calentó a 50 °C, y después se mantuvo a 50 °C durante 18-24 h. La mezcla se enfrió a 25 °C a lo largo de 4 h, y después se agitó a 25 °C durante 4-6 h. El sólido resultante se recogió por filtración a 25 °C usando un filtro de vidrio, y se lavó con una mezcla de iPrOH y n-heptano (4:1, 10 ml). El sólido se secó al vacío a 40 °C durante 12 h, obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

Ejemplo 33: (*S*)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-1'-(metil-d_3)-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]



Se añadió 2-(metil-d_3)-1,3,2-dioxaborinano (Intermedio AV, 127 mg, 1,11 mmol) a una mezcla de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Ejemplo 31, 200 mg, 444 µmol), K_2CO_3 (153 mg, 1,11 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (51 mg, 44 µmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml), THF (1,5 ml) y agua (1,5 ml) en atmósfera de argón. La RM se agitó durante 48 h a 90 °C y se añadieron d_3-2-(metil-d_3)-1,3,2-dioxaborinano (23 mg, 222 µmol), K_2CO_3 (31 mg, 222 µmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (26 mg, 22 µmol) adicionales, y la RM se agitó durante otras 5 h a 90 °C. La RM enfriada se repartió entre EtOAc y NaHCOs ac. saturado, la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron haciéndolas pasar a través de un separador de fases y se evaporaron. El residuo se disolvió en MeOH y se trató con 2,0 g de resina SPE-PL Thiol de Biotage y se removió durante 1 h a 40 °C y después se filtró, se lavó con MeOH, y se evaporó el filtrado. El producto en bruto se adsorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho 40 g SiOz, eluyente heptano/EtOAc 10:90 a 50:50) seguida de SFC quiral: (columna: Chiralcel OD-H, 250 × 30 mm I.D., 5 µm, 40 °C; eluyente: CO_2/iPrOH (+ NH_3 al 0,1 %) 94:6; caudal: 80 ml/min; detección: DAD 190-400 nm), obteniéndose el compuesto del título como el primer pico en eluir (TR 10,5 min). La (*S*)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] eluyó con un TR de 16,7 min. El producto deseado (360 mg) se disolvió en EtOH (1,5 ml), y se añadió H_2O (1,5 ml), seguido de un cristal de siembra de (S)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-1'-metil-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]. La suspensión resultante se trató con ultrasonidos durante 5 min y el sólido se recogió por filtración, se lavó con H_2O y después se secó, obteniéndose el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo.

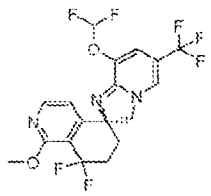
El ejemplo 33 también puede sintetizarse mediante el siguiente procedimiento alternativo:

Se cargó en una caja de guantes un matraz de fondo redondo con Ni(glima)Br_2 (6,46 g, 20,9 mmol), 1,10-fenantrolina (7,54 g, 41,8 mmol) y DMF (300 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación en la caja de guantes a temperatura ambiente durante 30 min hasta formarse una suspensión de color verde oscuro. A la mezcla anterior se le añadió Co(salen) (3,40 g, 10,5 mmol), y la mezcla se agitó en la caja de guantes durante 10 min hasta formarse una solución de color pardo oscuro. En paralelo, se cargó un segundo matraz de fondo redondo con (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Ejemplo 31, 61,6 g, 139,5 mmol), Mn (38,31 g, 697,3 mmol), DMF (300 ml) y $TsOCD_3$ (84,0 g, 94,3 % del ensayo, 418,6 mmol). En la caja de guantes, se transfirió la primera solución que contenía el catalizador de Ni a la segunda mezcla de reacción, se selló el matraz con un tapón de goma y se agitó a 40-45 °C durante 16 horas en atmósfera de N_2. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el material sólido se retiró por filtración, lavando con EtOH. Los filtrados se combinaron y concentraron a 50 °C, y después se añadió EtOAc (1,0 l) con agitación vigorosa. Se formó un precipitado y la suspensión se filtró a través de un tapón de gel de sílice (100 g), lavando con EtOAc (1,5 l). El filtrado se concentró hasta formarse un aceite de color verde oscuro, y después se volvió a filtrar a través de un tapón de gel de sílice (200 g) con heptano/EtOAc = 2: 1, 3 l). Se concentró el filtrado y se añadieron IPA (60 ml) y agua (300 ml). El producto en bruto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro mediante filtración. El producto en bruto se suspendió con IPA (240 ml) y H_2O (480 ml), se filtró y se secó al vacío a 40 °C, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,49 - 7,19 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,29 (dd, 2H), 2,58 (dd, 1H), 2,43 - 2,39 (m, 1H), 2,17 - 1,95 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 0,59 min; MS m/z $[M+H]^+$ 425,2; UPLC-MS 7.

<u>Ejemplo 34</u>: (*S*)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-1'-metoxi-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]

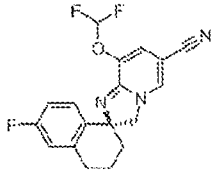


A partir de la purificación de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Ejemplo 31, 1,99 g, 4,37 mmol) mediante cromatografía en fase normal (columna de 220 g RediSep Gold, eluyente c-hexano/EtOAc 100-0 a 73-27) eluyó un componente menor antes del producto deseado. La purificación adicional del componente menor mediante cromatografía en fase normal (columna de 4 g RediSep Gold, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 81:19) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,60 - 2,49 (m, 1H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 3,11 min; MS m/z $[M+H]^+$ 438,0; UPLC-MS 6.

Ejemplo 35: (*S*)-8-(difluorometoxi)-6'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo

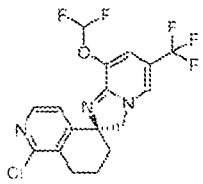


Una mezcla de base libre de (*S*)-(1-amino-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (Intermedio AO, 100 mg, 461 µmol), 6-cloro-5-(difluorometoxi)nicotinonitrilo (Intermedio B, 277 mg, 1,01 mmol), K_3PO_4 (196 mg, 922 µmol) y CuI (62 mg, 323 µmol) en DMF (3 ml) se calentó a 160 °C durante 30 min en un microondas en una atmósfera de argón. La RM se repartió entre TBME (20 ml) y H_2O (20 ml), la capa acuosa se extrajo con TBME, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaiSOr y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 12 g de SiO_2, eluyente hexano:TBME a partir de 0-50 %) seguida de cromatografía en fase inversa (RP-HPLC 1). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se retiró el AcCN al vacío, la fase predominantemente acuosa se basificó con Na_2CO_3 y se extrajo 3 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,03 - 6,89 (m, 3H), 4,19 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 2,79 - 2,73 (m, 2H), 1,95 - 1,62 (m, 4H).

LC-MS: Tr = 0,62 min; MS m/z $[M+H]^+$ 346,1; UPLC-MS 1.

La HPLC quiral (C-HPLC 9) indicó que la muestra tenía un ee del 72 %: del compuesto del título que eluía con un Tr = 17,8 minutos, y (*R*)-8-(difluorometoxi)-6'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo eluyendo con un Tr = 15,7 minutos. Ejemplo 36: (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]

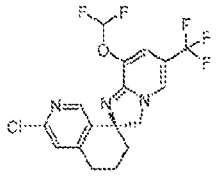


A una solución de (*S*)-(1-cloro-5-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol (Intermedio AP, 330 mg, 0,78 mmol) en tolueno (4,8 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,11 ml, 1,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 45 min. La RM enfriada se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 2 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal (columna de 12 g de SiO_2, eluyente EtOAc:c-hexano 0: 100 a 23:77), obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 2,80 - 2,68 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,84 (td, 1H), 1,78 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 2,64 min; MS m/z $[M+H]^+$ 406,2 / 408,2; UPLC-MS 6.

Ejemplo 37: (*S*)- 3'-cloro-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-6',7'-dihidro-3*H*,5'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,8'-isoquinolina]

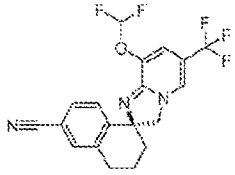


Se añadió SOCh (0,04 ml, 548 µmol) a (3-cloro-8-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)metanol (Intermedio AQ, 130 mg, 279 µmol) en tolueno (2 ml) en atmósfera de Ar. La RM se calentó a 80 °C durante 45 min, se enfrió, después se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 70:30). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron y se secaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 2,79 (t, 2H), 1,95 - 1,66 (m, 4H).

LC-MS: Tr = 0,68 min; MS m/z $[M+H]^+$ 406,1 / 408,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 38: (*S*)-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo

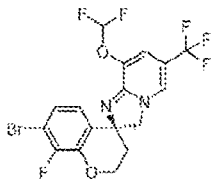


Se cargó un vial para microondas con (S)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno] (Ejemplo 11, 223 mg, 402 µmol), XPhos Pd G3 (34 mg, 40 µmol), XPhos (39,1 mg, 80 µmol), hexacianoferrato(II) de potasio (85 mg, 201 µmol), acetato de potasio (4,93 mg, 50 µmol), 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) en atmósfera de Ar. La RM se calentó en un microondas a 100 °C durante 1,5 h. La RM enfriada se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 80 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 70:30). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron. El residuo se disolvió en MeOH (4 ml) y se filtró a través de un cartucho Stratosphere SPE PL-Thiol (500 mg/6 ml; Agilent Technologies) y se evaporó el filtrado y se secó, obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6, con aditivo de TFA) δ 8,75 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 2,87 (d, 2H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 1,99 (td, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 0,71 min; MS m/z $[M+H]^+$ 396,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 39: (*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



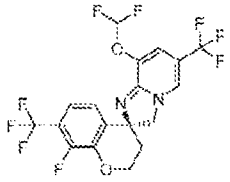
A una solución de (S)-(7-bromo-4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-8-fluorocroman-4-il)metanol (Intermedio AR, 5,32 g, 10,9 mmol) en tolueno (43 ml) se le añadió cloruro de tionilo (1,59 ml, 21,8 mmol) y la RM se agitó durante 15 min a 80 °C. La RM enfriada se inactivó con MeOH y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer

2 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal (columna de 120 g de SiOz, eluyente EtOAc:c-hexano 0:100 a 20:80 y después se cambió a MeOH:CH_2Cl_2 0: 100 a 40:60), obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s a, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,17-2,04 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 3,70 min; MS m/z $[M+H]^+$ 469,0/ 471,0; UPLC-MS 6.

Ejemplo 40: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6',7-bis(trifloromethil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]

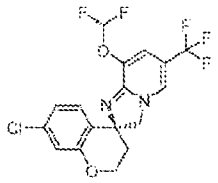


Una mezcla de (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-yodo-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina] (Intermedio AW, 147 mg, 285 µmol), trifluorometanosulfonato de difenil(trifluorometil)sulfonio (173 mg, 427 µmol) y polvo de Cu (54 mg, 854 µmol) en DMF (2.5 ml) se calentó en un tubo sellado a 60 °C durante 18 h. La RM enfriada se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado, la fase acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (RP-HPLC 2) y las fracciones que contenían producto se neutralizaron con NaHCOs ac. saturado, se extrajeron con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron haciéndolas pasar a través de un cartucho de separación de fases y se concentraron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (s, 1 H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,62 - 7,11 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,58 - 4,43 (m, 1H), 4,40 - 4,19 (m, 2H), 4,27 (s a, 1H), 2,24 - 1,98 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 4,09 min; MS m/z $[M+H]^+$ 459,2; UPLC-MS 4.

Ejemplo 41: (*S*)-7-cloro-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



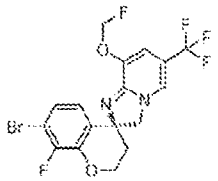
A una solución de (*S*)-(7-cloro-4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)croman-4-il)metanol (Intermedio AX, 4,79 g, 11,3 mmol) en tolueno (75 ml) se le añadió cloruro de tionilo (1,65 ml, 22,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. La RM enfriada se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se añadió EtOAc y se separaron las capas. La capa acuosa se volvió a extraer 2 veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 220 g RediSep Gold, eluyente: c-hexano:EtOAc 70:30), obteniéndose el compuesto del título.

TLC, Rf (ciclohexano/ EtOAc 1:1): 0,55

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (s a, 1 H), 7,36 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,02 (s a, 1H), 7,94 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,19 (m, 1H), 2,06 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 3,49 min; MS m/z $[M+H]^+$ 407,1/ 409,1; UPLC-MS 6.

Ejemplo 42: (*S*)-7-bromo-8-fluoro-8'-(fluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]

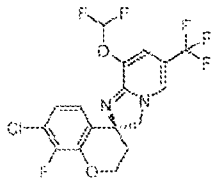


Una solución de (*S*)-7-bromo-8-fluoro-3'-(3-(fluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)espiro[croman-4,4'-oxazolidin]-2'-ona (Intermedio AY, 70 mg, 117 µmol) en NaOH acuoso (2 M, 293 µl, 1,17 mmol) y EtOH (3 ml) se agitó durante 20 min a 80 °C. La RM se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCOs ac. saturado, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (3 ml) y se añadió SOCh (13 µl, 176 µmol) y la RM se agitó durante 20 min a 80 °C. Se añadió MeOH a la RM enfriada que a continuación se concentró, se repartió entre EtOAc y NaHCOs ac. saturado, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 50:50), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (s, a, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,79 (s, a, 1H), 5,90 (d, 2H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,31 - 4,18 (m, 3H), 2,20 - 2,05 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 0,79 min; MS m/z $[M+H]^+$ 451,2 / 453,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 43: (*S*)-7-cloro-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]

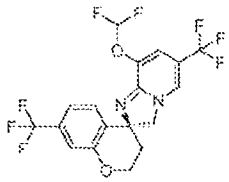


Una solución de (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina] (Intermedio AZ, 550 mg, 1,07 mmol) y cloruro de cobre(II) (430 mg, 3,20 mmol) en una mezcla de MeOH (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a 100 °C durante 8 h. La RM se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 2 veces con EtOAc. A los extractos orgánicos combinados se les añadieron NH_4Cl y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se separó la capa orgánica, se lavó con NH_4Cl acuoso saturado, se secó (separador de fases) y se evaporó. El material en bruto se disolvió en THF (10 ml), se añadió SiliaMetS®Thiol (Tamaño de partícula: 40-63 µm, carga con 1,39 mmol/g, 13 mmol, 9,86 g) y la mezcla se removió durante 1 h a 40 °C. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (RP HPLC 3), las fracciones que contenían producto se extrajeron con DCM y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (s, a, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,34 - 4,29 (m, 3H), 2,16 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 3,65 min; MS m/z $[M+H]^+$ 425,1/ 427,1; UPLC-MS 6.

Ejemplo 44: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-6',7-bis(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



A una solución de (*S*)-(4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-7-(trifluorometil)croman-4-il)metanol (Intermedio BA, 3,18 g, 6,24 mmol) en tolueno (40 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,91 ml, 12,5 mmol) y la suspensión de color amarillo se agitó a 80 °C durante 1 h. La RM enfriada se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 2 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida normal (columna de 120 g de SiOz; eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

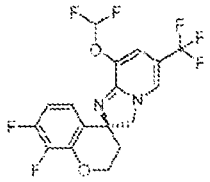
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (a, s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 3,92 min; MS m/z $[M+H]^+$ 441,1; UPLC-MS 6.

Las sales siguientes se prepararon a partir de la forma de base libre anterior de (*S*)-8'-(difluorometoxi)-6',7-bis(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina] mediante filtración con los contraiones adecuados.

Clorhidrato con una estequiometría 1:1 (mm 476,76), mp (DSC) 58,3 °C (inicio): La fase libre (50,12 mg, 114 µmol) se colocó en un vial de vidrio de 2 ml y se añadió EtOAc (100 µl) y la solución de color amarillo se agitó a TA. A continuación, se añadió ácido clorhídrico (1 N, 114 µl) a TA y la solución se agitó durante 18 h a TA. A continuación, se añadió heptano (500 µl) a la solución a TA, lo que provocó precipitación a los 10 min de la adición. La suspensión se agitó durante 2 h a TA, el sólido se separó por centrifugación y el polvo se secó al vacío a 40 °C durante 18 h, obteniéndose el compuesto del título.

Ejemplo 45: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-7,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



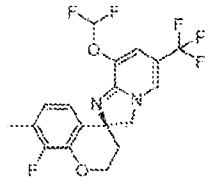
Una solución de (S)-(4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-7,8-difluorocroman-4-il)metanol (Intermedio BC, 2,7 g, 6,33 mmol) y cloruro de tionilo (0,93 ml, 12,7 mmol) en tolueno (38 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. La RM enfriada se inactivó mediante la adición de MeOH y se evaporó. El residuo se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó (separador de fases) y se evaporó. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal (columna de 120 g de SiO_2; eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 75:25), obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (a, s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 1H), 4,49 - 4,45 (m, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,16 - 2,04 (m, 2H). LC-MS: Rt = 3,12 min; MS m/z $[M+H]^+$ 409,2; UPLC-MS 6.

Las sales siguientes se prepararon a partir de la forma de base libre anterior de (S)-8'-(difluorometoxi)-7,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina] mediante filtración con los contraiones adecuados.

Clorhidrato con una estequiometría 1:1 (mm 444,76), mp (DSC) 67 °C (inicio): La fase libre (44,24 mg, 108 µmol) se colocó en un vial de vidrio de 2 ml, se añadió tBuOMe (500 µl) y la mezcla se agitó a 55 °C, obteniéndose una solución transparente de color amarillo. Se añadió ácido clorhídrico (1 N, 108 µl) a 55 °C y la solución se agitó durante 4 h a 55 °C, seguido de 18 h a TA. A continuación se añadió heptano (200 µl), y la solución transparente se evaporó, obteniéndose un cristal. Se volvió a añadir heptano (200 µl) al cristal y la mezcla se agitó durante 24 h a TA, lo que dio lugar a la formación de una suspensión. Se centrifugó la suspensión, y el sólido se secó al vacío a 40 °C durante 18 h, obteniéndose el compuesto del título.

Ejemplo 46: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-metil-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



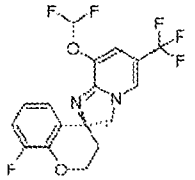
Se añadieron (*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'H-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-a]piridina] (Ejemplo 39, 100 mg, 0,21 mmol), trimetilboroxina (26,8 mg, 0,21 mmol), tBuOK (71,8 mg, 0,64 mmol), XPhos-Pd-G3 (18,0 mg, 0,021 mmol), THF (2 ml) y agua (1 ml) a un vial para microondas, se purgó con argón, se selló y se agitó con calentamiento por microondas a 100 °C durante 1,5 h. La RM se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 2 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron. El material en bruto se disolvió en THF (3 ml), se añadió SiliaMetS®Thiol (Tamaño de partícula: 40-63 µm, carga con 1,39 mmol/g, 0,085 mmol, 64 mg) y la mezcla se removió durante 1 h a 40 °C. Se filtró la mezcla

y se evaporó el filtrado. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC 3) y las fracciones que contenían producto se liofilizaron, obteniéndose el compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (a, s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,01 (s a, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,09 - 2,05 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 3,37 min; MS m/z $[M+H]^+$ 405,1; UPLC-MS 6.

Ejemplo 47: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]

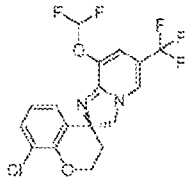


Se añadió Pd-C (5 %, 75 mg, 0,71 mmol) a una solución de (S)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina] (Ejemplo 39, 600 mg, 1,28 mmol) en THF (15 ml) y MeOH (15 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 h a TA. La RM se filtró a través de un lecho de Celite, lavando con MeOH, se evaporó el filtrado, y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 80 g de SiO_2, eluyente DCM:MeOH 100:0 a 70:30) seguida de HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC 3). Las fracciones que contenían producto se extrajeron con DCM y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (a, s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 3H), 2,14 - 2,06 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 2,85 min; MS m/z $[M+H]^+$ 391,1; UPLC-MS 6.

Ejemplo 48: (*S*)-8-cloro-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]

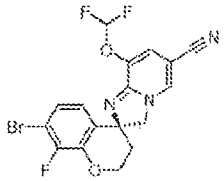


Una mezcla de (*S*)-(4-amino-8-clorocroman-4-il)metanol (Intermedio BE, 423 mg, 1,98 mmol), 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 1,00 g, 4,05 mmol), CuBr (113 mg, 791 µmol) y K_3PO_4 (839 mg, 3,95 mmol) en DMF (5 ml) se calentó en un vial sellado a 140 °C durante 90 min en una atmósfera de N_2. A la RM enfriada se le añadió 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina adicional (1,00 g, 4,05 mmol), CuBr (113 mg, 791 µmol) y K_3PO_4 (839 mg, 3,95 mmol) y se continuó el calentamiento a 140 °C durante 90 min más. La RM se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrajo 2 veces con EtOAc, se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho 50 g SNAP SiO_2, eluyente hexano: EtOAc 100:0 a 65:35) seguida de cromatografía en fase inversa (RP-HPLC 2), y las fracciones que contenían producto se evaporaron dejando una fase predominantemente acuosa que se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrajo con DCM, se secaron las capas orgánicas combinadas y se secaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (s, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 7,61 - 7,14 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 4,55 - 4,38 (m, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 3H), 2,17 - 2,00 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 3,10 min; MS m/z $[M+H]^+$ 407,2 / 409,2; UPLC-MS 4.

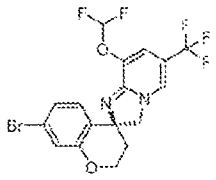
Ejemplo 49: (*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridin]-6'-carbonitrilo



Una solución de (*S*)-(4-amino-7-bromo-8-fluorocroman-4-il)metanol (Intermedio AT, 200 mg, 0,72 mmol), 6-cloro-5-(difluorometoxi)nicotinonitrilo (Intermedio B, 326 mg, 1,59 mmol), bromuro de cobre(I) (31,2 mg, 0,22 mmol) y fosfato de potasio (308 mg, 1,45 mmol) en DMF (4,8 ml) se calentó a 120 °C en un microondas durante 1,5 h. La RM se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron 2 veces con agua, se secaron (separador de fases) y se concentraron. El residuo se disolvió en THF (3 ml), SiliaMetS®Thiol (tamaño de partícula: 40-63 µm, carga con 1,35 mmol/g, 0,087 mmol, 64 mg) y la mezcla se removió durante 1 h a 40 °C. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal (columna de 40 g de SiO_2, eluyente EtOAc:c-hexano 0: 100 a 50:50), obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,48 - 4,43 (m, 1H), 4,33 - 4,27 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,19 - 2,05 (m, 2H). LC-MS: Rt = 3,34 min; MS m/z $[M+H]^+$ 426,1 / 428,1; UPLC-MS 6.

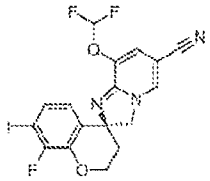
Ejemplo 50: (*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



Se añadió SOCh (0,15 ml, 2,06 mmol) a (*S*)-(7-bromo-4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)croman-4-il)metanol (Intermedio BF, 615 mg, 1,11 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de Ar. La RM se calentó a 80 °C durante 1 h, se enfrió, después se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 80 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 70:30). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose una espuma de color amarillo. El producto se disolvió en iPrOH (12 ml) y se agitó a 80 °C durante 5 min, después se dejó enfriar la solución a TA y se agitó durante 5 días hasta que recristalizó. Los cristales se aislaron por filtración, lavando con iPrOH, y después se secaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 4,44 - 4,31 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 2,11 - 1,98 (m, 2H). LC-MS: Rt = 0,79 min; MS m/z $[M+H]^+$ 451,1 / 453,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 51: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-yodo-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridin]-6'-carbonitrilo

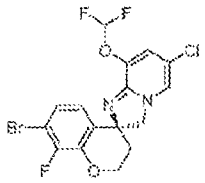


Una mezcla de (*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridin]-6'-carbonitrilo (Ejemplo 49, 232 mg, 544 µmol), CuI (52 mg, 272 mmol), NaI (163 mg, 1,09 mmol) y *trans*-*N*,*N*'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (8,6 µl, 54 µmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó en un tubo sellado a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La RM enfriada se repartió entre DCM y NH_3 acuoso al 30 %, la fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron haciéndolas pasar a través de un cartucho de separación de fases y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (RP-HPLC 2), las fracciones que contenían producto se liofilizaron y después se trituraron con MeOH, obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,95 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,20 - 6,71 (m, 1H), 4,56 - 4,42 (m, 1H), 4,41 - 4,22 (m, 3H), 2,33 - 2,06 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 3,45 min; MS m/z $[M+H]^+$ 474,1; UPLC-MS 4.

Ejemplo 52: (*S*)-7-bromo-6'-cloro-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]

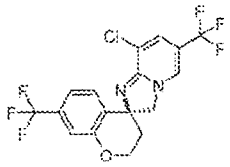


Una mezcla de (*S*)-(4-amino-7-bromo-8-fluorocroman-4-il)metanol (Intermedio AT, 100 mg, 0,36 mmol), 2-bromo-5-cloro-3-(difluorometoxi)piridina (Intermedio F, 186 mg, 0,72 mmol), CuBr (15,6 mg, 0,11 mmol) y fosfato de potasio (154 mg, 0,72 mmol) en DMF (3,6 ml) se calentó a 140 °C en un microondas durante 4 h. La RM se vertió en NaHCOs ac. saturado y se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se concentraron. El material en bruto se disolvió en THF (5 ml), se añadió SiliaMetS®Thiol (Tamaño de partícula: 40-63 µm, carga con 1,35 mmol/g, 0,44 mmol, 323 mg), la mezcla se removió durante 1 h a 40 °C, se filtró y se evaporó el filtrado. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal (columna de 12 g de SiO_2, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 50:50), después mediante HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC 2) y las fracciones que contenían producto se basificaron con NaHCOs acuoso saturado, se extrajeron con DCM, y se secaron y evaporaron las capas orgánicas, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (a, s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,98 (a, s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,12 - 2,03 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 3,20 min; MS m/z $[M+H]^+$ 435,1/ 437,1; UPLC-MS 6.

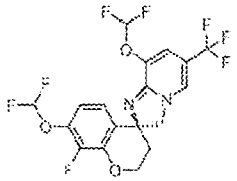
Ejemplo 53: (*S*)-8'-cloro-6',7-bis(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



A una solución de (4-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-7-(trifluorometil)croman-4-il)metanol (Intermedio P2, 57 mg, 135 µmol) en tolueno (2 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,05 ml, 0,67 mmol) y la RM se agitó a 80 °C durante 2,5 h. La RM se dejó enfriar a TA, se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 3 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se concentraron. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (RP-HPLC 2) y las fracciones que contenían producto se basificaron con NaHCOs ac. saturado, se extrajeron con DCM, se secaron las capas orgánicas (separador de fases) y se evaporaron, obteniéndose el compuesto racémico del título. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral preparativa (instrumento: Gilson PLC2020; columna: Chiralpak ID; 5 µm, 250 × 20 mm, TA; eluyente: heptano/EtOH 80/20 + Et_2NH al 0,1 %; caudal: 10 ml/min; detección: 250 nm; volumen de inyección: 1,5 ml), obteniéndose el compuesto del título como el segundo pico en eluir (sólido de color amarillo).

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (a, s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,44 - 4,39 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,27 - 4,22 (m, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 2H). LC-MS: Rt = 3,68 min; MS m/z $[M+H]^+$ 409,2 / 411,2; UPLC-MS 6.

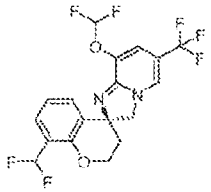
HPLC quiral: Tr = 9,99 min; con (*R*)-8'-cloro-6',7-bis(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina] eluyendo como el primer pico HPLC quiral: Tr = 3,95 min; (C-HPLC 28). Ejemplo 54: (*S*)-7,8'-bis(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



A una solución de (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridin]-7-ol (Intermedio BI, 20 mg, 46 µmol) y KOH (52 mg, 925 µmol) en una mezcla de AcCN (1 ml) y agua (1 ml) se le añadió (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (37,1 mg, 139 µmol) y la RM se agitó a TA durante 30 min. A continuación, la RM se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron a través de un separador de fases y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (RP-HPLC 2). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se repartieron entre DCM $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y se evaporó el filtrado. El residuo se absorbió sobre Isolute y se volvió a purificar mediante cromatografía en fase normal (columna de 4 g de SiO_2; eluyente DCM:MeOH 100:0 a 80:20). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron y se secaron, obteniéndose el compuesto del título.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,52 - 7,32 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 4,47 (ddd, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 3H), 2,18 - 2,05 (m, 2H). LC-MS: Rt = 0,84 min; MS m/z $[M+H]^+$ 457,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 55: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-(difluorometil)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]

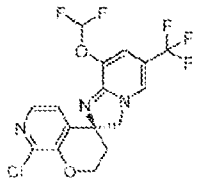


Se añadió DAST (20 µl, 148 µmol) a una solución de (*S*)-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridin]-8-carbaldehído (Intermedio BJ, 40 mg, 74 µmol) en DCM (1 ml) a TA y se agitó durante 16 h. Se añadió DAST adicional (10 µl, 74 µmol) y la RM se agitó durante 5 días a TA. A continuación, la RM se repartió entre DCM (20 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml), se extrajo 2 veces con DCM (5 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron haciéndolas pasar a través de un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 4 g de SiO_2, eluyente hexano:TBME 90: 10 a 10:90), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,04 - 6,72 (m, 4H), 4,61 - 4,56 (m, 1H), 4,40 - 4,21 (m, 3H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 0,78 min; MS m/z $[M+H]^+$ 423,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 56: (*S*)-8'-cloro-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-pirano[2,3-*c*]piridina]



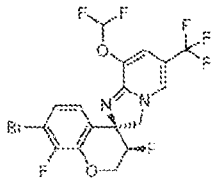
Una mezcla de (*S*)-8'-cloro-3-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2',3'-dihidroespiro[oxazolidin-4,4'-pirano[2,3-c]piridin]-2-ona (Intermedio BK, 408 mg, 813 µmol), NaOH acuoso (4 M, 2,03 ml, 8,13 mmol) y EtOH (10 ml) se agitó durante 20 min a 80 °C. La RM enfriada se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCOs ac. saturado, se secó y se concentró. El residuo se recogió en tolueno (10 ml) y se añadió $SOCl_2$ (89 µl, 1,22 mmol) y la RM se agitó durante 20 min a 80 °C. Se añadió MeOH a la RM enfriada que se concentró, se repartió entre EtOAc y NaHCOs ac. saturado, y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (RP-HPLC 2) y las fracciones que contenían producto se combinaron y

evaporaron. El residuo se repartió entre DCM y NaHCOs ac. saturado, las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (s, a, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,61 - 6,96 (m, 3H), 4,56 - 4,46 (m, 1H), 4,39 - 4,20 (m, 3H), 2,24 - 2,05 (m, a, 2H).

LC-MS: Tr = 2,42 min; MS m/z $[M+H]^+$ 408,1 / 410,1; UPLC-MS 4.

Ejemplo 57: (2'*S*,3*R*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]

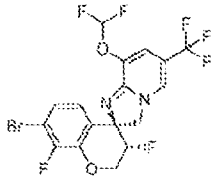


Una mezcla de ((3*R*,4*S*)-4-amino-7-bromo-3,8-difluorocroman-4-il)metanol (Intermedio BO, 273 mg, 928 µmol), 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 306 mg, 1,11 mmol), CuBr (53 mg, 371 µmol), K_3PO_4 (394 mg, 1,86 mmol) y DMF (1,5 ml) se selló en un vial en una atmósfera de N_2 y se calentó en un microondas durante 90 min a 140 °C. La RM enfriada se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. Se añadieron 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (306 mg, 1,11 mmol), CuBr (53 mg, 371 µmol), K_3PO_4 (394 mg, 1,86 mmol) y DMF (1,5 ml) adicionales y la mezcla se selló en un vial en una atmósfera de N_2 y se calentó en un microondas durante 90 min más a 140 °C. La RM enfriada se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho 50 g SiO_2 SNAP, eluyente hexano:(95:5 TBME:MeOH) 100:0 a 65:35) seguida de cromatografía en fase inversa (RP-HPLC 3) y las fracciones que contenían producto se extrajeron con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se recogió en MeOH y se redujo el volumen para posibilitar que el compuesto del título se cristalizase en forma de un sólido de color amarillo que se recogió por filtración.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s,1H), 7,63 - 7,17 (m, 2H), 7,16 - 6,97 (m, 2H), 5,23 - 4,93 (m, 1H), 4,73 - 4,53 (m, 1H), 4,51 - 4,33 (m, 1H), 4,33 - 4,08 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 3,83 min; MS m/z $[M+H]^+$ 487,1 / 489,0; UPLC-MS 4.

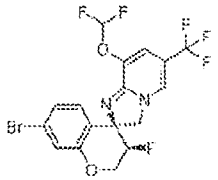
Ejemplo 58: (2'*S*,3*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Ejemplo 57 reemplazando el ((3*R*,4*S*)-4-amino-7-bromo-3,8-difluorocroman-4-il)metanol (Intermedio BO) por ((3*S*,4*S*)-4-amino-7-bromo-3,8-difluorocroman-4-il)metanol (Intermedio BU). El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color naranja pálido después de la cromatografía en fase normal (cartucho 25 g SiOz SNAP, eluyente hexano:EtOAc 100:0 a 80:20).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (a, s, 1H), 7,57 - 7,11 (m, 4H), 5,12 - 4,85 (m, 1H), 4,69 - 4,35 (m, 4H). LC-MS: Rt = 5,20 min; MS m/z $[M+H]^+$ 487,1 / 489,0; UPLC-MS 4.

Ejemplo 59: (2'*S*,3*R*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-3-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]

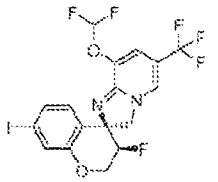


El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Ejemplo 57 reemplazando el ((3*R*,4*S*)-4-amino-7-bromo-3,8-difluorocroman-4-il)metanol (Intermedio BO) por ((3*R*,4*S*)-4-amino-7-bromo-3-fluorocroman-4-il)metanol (Intermedio BV). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido después de la cromatografía en fase normal (columna de 50 g sílice SNAP, eluyente hexano:EtOAc 100:0 a 80:20).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (s, 1H), 7,63 - 7,17 (m, 2H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,08 (dd, 2H), 5,14 - 4,89 (m, 1H), 4,59 - 4,42 (m, 1H), 4,40 - 4,14 (m, 3H).

LC-MS: Tr = 3,42 min; MS m/z $[M+H]^+$ 469,0 / 471,0; UPLC-MS 4.

Ejemplo 60: (2'*S*,3*R*)-8'-(difluorometoxi)-3-fluoro-7-yodo-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]

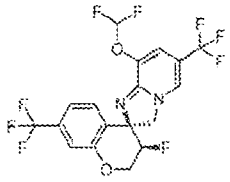


El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Ejemplo 51 reemplazando el (*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridin]-6'-carbonitrilo (Ejemplo 49) por (2'*S*,3*R*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-3-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina] (Ejemplo 59). El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo después de la trituración con MeOH.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (a, s, 1H), 7,66 - 7,14 (m, 3H), 7,12 - 6,92 (m, 2H), 5,14 - 4,85 (m, 1H), 4,47-4,34 (m, 1H), 4,38 - 4,10 (m, 3H).

LC-MS: Tr = 3,69 min; MS m/z $[M+H]^+$ 517,0; UPLC-MS 4.

Ejemplo 61: (2'*S*,3*R*)-8'-(difluorometoxi)-3-fluoro-6',7-bis(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]

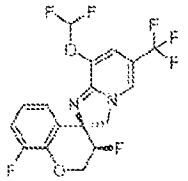


El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Ejemplo 40 reemplazando la (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-yodo-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-a]piridina] (Intermedio AW) por (2'*S*,3*R*)-8'-(difluorometoxi)-3-fluoro-7-yodo-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina] (Ejemplo 60). El compuesto del título se obtuvo en forma de agujas de color amarillo después de la cromatografía en fase normal (cartucho 40 g SiO_2 Redisep, eluyente hexano:TBME 100:0 a 0:100) seguida de cromatografía en fase inversa (RP-HPLC 2) y se repartieron las fracciones que contenían producto entre DCM y NaHCO3 acuoso saturado, extrayendo 2 veces con DCM, secando las capas orgánicas combinadas haciéndolas pasar a través de un cartucho de separación de fases y evaporación.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,61 - 7,21 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 5,21 - 4,93 (m, 1H), 4,65 - 4,48 (m, 1H), 4,46 - 4,15 (m, 3H).

LC-MS: Tr = 4,06 min; MS m/z $[M+H]^+$ 459,1; UPLC-MS 4.

Ejemplo 62: (2'*S*,3*R*)-8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



Una mezcla de ((3*R*,4*S*)-4-amino-3,8-difluorocroman-4-il)metanol (Intermedio BW, 5,0 g, 22,77 mmol), 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 11,27 g, 45,5 mmol), CuBr (1,31 g, 9,11 mmol) y K_2PO_4 (9,67 g, 45,5 mmol) en DMF (24 ml) se calentó a 140 °C durante 1,5 h en un vial sellado en atmósfera de argón. La RM enfriada se filtró lavando con EtOAc (150 ml), el filtrado se lavó con NaHCOs ac. saturado, se secó y se concentró. Se añadieron 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (11,27 g, 45,5 mmol), CuBr (1,31 g, 9,11 mmol), K_2PO_4 (9,67 g, 45,5 mmol) y DMF (5 ml) adicionales al residuo y la mezcla se calentó a 140 °C durante 1,5 h en un vial sellado en atmósfera de argón. La RM enfriada se filtró lavando con EtOAc (150 ml), el filtrado se lavó con NaHCOs ac. saturado, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (340 g gel de sílice, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 70:30). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, el residuo se recogió en HCl acuoso 1 N y la capa acuosa se extrajo con EtOAc, y se lavó 3 veces más con EtOAc. La capa acuosa ácida se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (pH 8), se extrajo 3 veces con DCM, se secaron las capas de DCM combinadas y se evaporaron. A continuación, el residuo se recogió en el volumen mínimo de MeOH y la solución se evaporó lentamente en un evaporador rotatorio hasta que precipitó el primer material sólido. Después se dejó reposar la solución a TA durante 3 h y el precipitado formado se recogió por filtración y se secó, obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,62 - 4,53 (m, 1H), 4,42 - 4,22 (m, 3H).

LC-MS: Tr = 0,67 min; MS m/z $[M+H]^+$ 409,0; UPLC-MS 1.

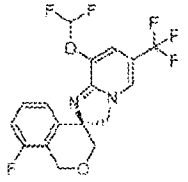
Las sales siguientes se prepararon a partir de la forma de base libre anterior de (2'*S*,3*R*)-8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina] mediante filtración con los contraiones adecuados.

Clorhidrato con una estequiometría 1:1 (mm 444,76): La fase libre (50,8 mg, 124 µmol) se colocó en un vial de vidrio de 2 ml y se añadió tBuOMe (1 ml) y después se agitó la suspensión transparente a 55 °C.

A continuación, se añadió ácido clorhídrico (1 N, 124 µl) lentamente a 55 °C, y la solución se convirtió lentamente en una suspensión. Se siguió agitando a 55 °C durante 4 h, después durante 18 h a TA, el sólido se separó por centrifugación, y el polvo se secó al vacío a 40 °C durante 18 h, obteniéndose el compuesto del título. Sulfato con una estequiometría 1:1 solvato en iPrOH (1:1) (mm 506,38), mp (DSC) transición de endoterma ancha a 147 °C, y 206 °C (inicio): La fase libre (50,74 mg, 124 µmol) se colocó en un vial de vidrio de 2 ml y se añadió iPrOH (1,2 ml). A continuación se añadió ácido clorhídrico (1 N, 124 µl) a 55 °C y la solución se agitó durante 4 h a 55 °C, y después durante 18 h a TA lo que provocó precipitación. El sólido se separó por centrifugación, y el polvo se secó al vacío a 40 °C durante 18 h, obteniéndose el compuesto del título.

Citrato con una estequiometría 1:1 solvato en AcCN (1:1) (mm 600,42), mp (DSC) transición de endoterma ancha a 140 °C, y 176 °C (inicio): La fase libre (51,84 mg, 126 µmol) se colocó en un vial de vidrio de 2 ml y se añadió AcCN (0,6 ml). A continuación se añadió ácido cítrico (24,4 mg, 127 µmol) a 55 °C y la suspensión se agitó durante 4 h a 55 °C, y después durante 18 h a TA. El sólido se separó por centrifugación, y el polvo se secó al vacío a 40 °C durante 18 h, obteniéndose el compuesto del título.

Ejemplo 63: (*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6-(trifluorometil)-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-isocromano]



A una solución de *rac*-(4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-8-fluoroisocroman-4-il)metanol (Intermedio BZ, 598 mg, 1,39 mmol) en tolueno (9 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,20 ml, 2,78 mmol) y la RM se agitó a 80 °C durante 1 h. La RM se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo

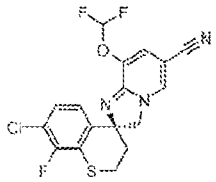
2 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases), se evaporaron, y el resido en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal (columna de 80 g de sílice, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 50:50), obteniéndose el compuesto del título racémico. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral preparativa (instrumento: Sistema HPLC Gilson Trilution; columna: Chiralcel OJ-H; 5 µm, 250 × 30 mm, TA; eluyente: heptano/iPrOH 70/30 + Et_2NH al 0,1 %; caudal: 20 ml / min; detección: 230 nm; volumen de inyección: 1,5 ml), obteniéndose el compuesto del título como el segundo pico en eluir (sólido de color amarillo).

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (s a, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,07 (s a, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,58 (d, 1H).

LC-MS: Tr = 2,85 min; MS m/z $[M+H]^+$ 391,1; UPLC-MS 6.

HPLC quiral: Tr = 7,37 min; con ((*R*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6-(trifluorometil)-3*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,4'-isocromano] obtenido como el primer pico en eluir, Tr = 5,89 min; (C-HPLC 29).

Ejemplo 64: (*S*)-7'-cloro-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano]-6-carbonitrilo



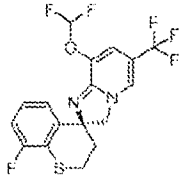
Se añadió Cs_2CO_3 (1,15 g, 3,54 mmol) a una suspensión de 6-(7'-cloro-8'-fluoro-2-oxospiro[oxazolidin-4,4'-tiocroman]-3-il)-5-(difluorometoxi)nicotino-nitrilo (Intermedio CA, 3,43 g, 5,90 mmol) en MeOH (113 ml) y la RM se agitó a 90 °C durante 2 h. La RM se dejó enfriar a TA y se extrajo con EtOAc. la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (113 ml) y se añadió SOCh (1,29 ml, 17,70 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 90 °C. La RM se enfrió a TA, se añadió lentamente MeOH, y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con NaHCOs ac. saturado, se secó sobre un separador de fases y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 30:70), obteniéndose el compuesto del título racémico. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral: (instrumento: SFC preparativa MG II; columna: Chiralpak AD, 250×30 mm 5 µm a 38 °C; eluyente: CO_2:EtOH que contenía NH_3 acuoso al 0,1 %; Gradiente: EtOH al 35 % que contenía NH_3 acuoso al 0,1 %; caudal: 50 ml/min; Detección: 220 nm), obteniéndose el compuesto del título como el segundo pico en eluir.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,50 - 7,15 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 4,36 - 4,08 (m, 2H), 3,26 - 3,08 (m, 2H), 2,30 - 2,01 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 3,78 min; MS m/z $[M+H]^+$ 398,0; UPLC-MS 4.

SFC quiral: Tr = 5,28 min; con (*R*)-7'-cloro-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano]-6-carbonitrilo como el primer pico en eluir, Tr = 4,83 min; C-SFC 30.

Ejemplo 65: (*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6-(trifluorometil)-3*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,4'-tiocromano]



Se disolvieron (4-amino-8-fluorotiocroman-4-il)metanol (Intermedio CE, 100 mg, 445 µmol), 2-bromo-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio CC, 199 mg, 668 µmol), K_2CO_3 (123 mg, 891 µmol) y CuI (8,48 mg, 45 µmol) en DMF (2,6 ml). La suspensión de color verde resultante se irradió durante 30 min a 160 °C en un microondas. La RM enfriada se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se filtró a través de un separador de fases y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal sobre (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc), obteniéndose el compuesto del título racémico. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral: (instrumento: Sistema HPLC Gilson PLC2020; columna:

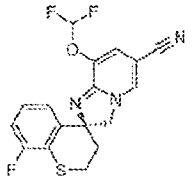
Chiralcel OD-H; 5 µm 250 × 20 mm a 25 °C; eluyente: heptano:isopropanol = 80:20 + Et_2NH al 0,1 %; caudal: 10 ml/min; Detección: 250 nm), obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo como el segundo pico en eluir.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, 1H), 7,38 (ddd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 4,30 - 4,12 (m, 2H), 3,25 - 3,01 (m, 2H), 2,25 - 2,05 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 3,20 min; MS m/z $[M+H]^+$ 407,1; UPLC-MS 4.

HPLC quiral: Tr = 11,52 min; con (R)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6-(trifluorometil)-3H-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano como el primer pico en eluir, Tr = 6,10 min; C-HPLC 31.

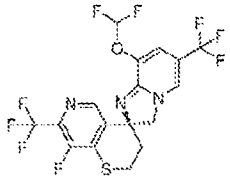
Ejemplo 66: (*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano]-6-carbonitrilo



Se disolvió (*S*)-5-(difluorometoxi)-6-(8'-fluoro-2-oxospiro[oxazolidin-4,4'-tiocroman]-3-il)nicotinonitrilo (Intermedio CD, 4,11 g, 9,99 mmol) en MeOH (75 ml), obteniéndose una solución transparente de color amarillo que se colocó en dos viales para microondas. A cada vial se le añadió Cs_2CO_3 (976 mg, 2 × 2,99 mmol). Se sellaron los viales, se calentaron a 90 °C y se agitaron durante 60 min a esta temperatura. La RM se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc (300 ml) y agua (100 ml), y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 200 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (75 ml) y se añadió $SOCl_2$ (2,5 ml, 35,0 mmol), obteniéndose una suspensión de color amarillo que se agitó durante 15 min a 90 °C. La RM enfriada se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. Después, se extrajo la mezcla 2 veces con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal sobre (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc), obteniéndose el compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,17 - 7,02 (m, 4H), 4,25 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,21 - 3,13 (m, 1H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 2,14 - 2,07 (m, 1H). LC-MS: Rt = 0,72 min; MS m/z $[M+H]^+$ 364,2; UPLC-MS 1.

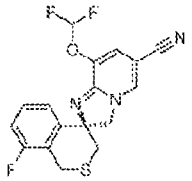
Ejemplo 67: (*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6,7'-bis(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiopirano[3,2-*c*]piridina]



Se añadió $SOCl_2$ (88 µl, 1,20 mmol) a una solución de (*S*)-(4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-8-fluoro-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-tiopirano[3,2-*c*]piridin-4-il)metanol (Intermedio CF, 66 mg, 120 µmol) en tolueno (2 ml) y la RM se agitó durante 1 h a 80 °C. La RM enfriada se repartió entre Na_2CO_3 acuoso saturado (20 ml) y DCM (20 ml), se extrajo con DCM (20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron y se evaporaron. El residuo se disolvió en EtOAc y se adsorbió sobre Isolute para la purificación en fase normal (columna de 12 g de SiO_2, eluyente hexano:(TBME:MeOH 95:5) de 90: 10 a 50:50), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,31(dd, 2H), 3,34 -3,26 (m, 1H), 3,23 - 3,16 (m, 1H), 2,24 - 2,17 (m, 1H), 2,16 - 2,09 (m, 1H). LC-MS: Rt = 0,97 min; MS m/z $[M+H]^+$ 476,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 68: (*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-isotiocromano]-6-carbonitrilo



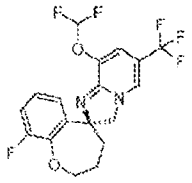
Se suspendieron (4-amino-8-fluoroisotiocroman-4-il)metanol (Intermedio CG, 50 mg, 232 µmol), 6-cloro-5-(difluorometoxi)nicotinonitrilo (Intermedio B, 99 mg, 348 µmol), K_3PO_4 (99 mg, 464 µmol) y CuI (4,42 mg, 23 µmol) en DMF (1,37 ml). A continuación, la suspensión de color pardo se irradió durante 30 min a 160 °C en un microondas. Se añadió EtOAc a la RM enfriada, se lavó la fase orgánica con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se filtró sobre un separador de fases y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 30:70, seguida de una segunda purificación con DCM:MeOH 100:0 a 90:10), obteniéndose el compuesto del título racémico. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral: (instrumento: Sistema HPLC Gilson PLC2020; columna: Chiralcel ID; 5 µm 250 × 20 mm a 25 °C; eluyente: heptano:EtOH 80:20 + Et_2NH al 0,1 %; caudal: 10 ml / min; detección: 220 nm), obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo como el segundo pico en eluir.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (d, 1H), 7,44 -7,07 (m, 5H), 4,54 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H).

LC-MS: Tr = 2,84 min; MS m/z $[M+H]^+$ 364,1; UPLC-MS 4.

HPLC quiral: Tr = 10,82 min; con (*R*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-isotiocromano]-6-carbonitrilo como el primer pico en eluir, Tr = 7,04 min; C-HPLC 33.

Ejemplo 69: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-9-fluoro-6'-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*,3'*H*-espiro[benzo[*b*]oxepin-5,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



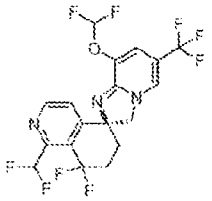
Se añadió NaOH acuoso (2 M, 20,18 ml, 40,4 mmol) a una solución de 3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-9-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-espiro[benzo][*b*]oxepin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona (Intermedio CH, 2,08 g, 4,04 mmol) en EtOH (42,9 ml), y la RM se agitó durante 1 h a 80 °C. El análisis por LC-MS mostró la formación del intermedio (5-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-9-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]oxepin-5-il)metanol. La RM se dejó enfriar a TA y se diluyó con una fase de EtOAc, la capa acuosa se lavó con NaHCOs ac. saturado, se secó sobre un a separador de fases y se concentró. Se añadió tolueno (43 ml) al residuo, seguido de la adición de $SOCl_2$ (2,95 ml, 40,4 mmol) y calentamiento durante 15 min a 90 °C. La RM enfriada se inactivó mediante la adición de MeOH y se concentró. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con NaHCOs ac. saturado, se secó sobre un separador de fases y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc = 100:0 a 60:40), obteniéndose el compuesto del título racémico. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral: (instrumento: Sistema Gilson Trilution I; columna: Chiralpak AD-H; 5 µm, 250 × 30 mm a 25 °C; eluyente: n-heptano (saturado con MeOH):EtOH 80:20 + Et_2NH al 0,1 %; caudal: 20 ml/min; Detección: 265 nm), obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo como el primer pico en eluir.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 1,96 -1,92 (m, 2H), 1,82 -1,76 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 3,15 min pico ancho; MS m/z $[M+H]^+$ 405,1; UPLC-MS 4.

HPLC quiral: Tr = 3,06 min; con (R)-8'-(difluorometoxi)-9-fluoro-6'-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*,3'*H*-espiro[benzo[*b*]oxepin-5,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina] como el segundo pico en eluir, Tr = 5,23 min; C-HPLC 37.

Ejemplo 70: (*S*)-8-(difluorometoxi)-1'-(difluorometil)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]



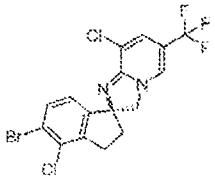
Se añadió DAST (58 µl, 436 µmol) a una solución en agitación de (S)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolin]-1'-carbaldehído (Intermedio CI, 80 mg, 175 µmol) en DCM (1 ml) enfriada en un baño de hielo, con una presión positiva de Ar. Después de 1 h a 0 °C se añadió DAST adicional (58 µl, 436 µmol) y la RM se agitó durante 1 h a 0 °C, seguido de 1 h a TA. La RM se repartió entre DCM $NaHCO_3$ acuoso saturado, la capa acuosa se extrajo con DCM, se secó haciéndola pasar a través de un separador de fases y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho 12 g SiO_2, eluyente heptano:EtOAc 90: 10 a 0:100), obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,35 (dd, 2H), 2,73 - 2,40 (m, 2H), 2,22 - 2,02 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 0,83 min; MS m/z $[M+H]^+$ 458,3; UPLC-MS 1.

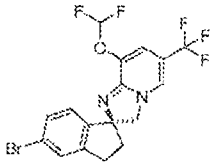
Los siguientes ejemplos se prepararon usando métodos análogos a los usados en la preparación de los ejemplos 1 a 70.

Ejemplo 71: (*S*)-5'-bromo-4',8-dicloro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno]



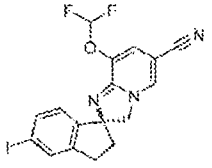
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios J etapa 4A, K, P y el Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 0,89 min; MS m/z $[M+H]^+$ 437,0 / 439,0 / 441,0; UPLC-MS 1.

Ejemplo 72: (*S*)-5'-bromo-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno]



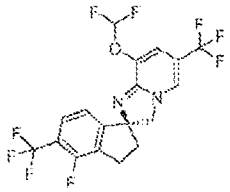
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, AT etapa 2 y Ejemplo 4. LC-MS: Tr = 0,83 min; MS m/z $[M+H]^+$ 434,9 / 436,9; UPLC-MS 1.

Ejemplo 73: (*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-yodo-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno]-6-carbonitrilo



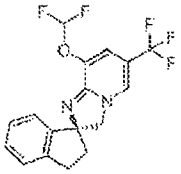
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación del intermedio AT etapa 2B y Ejemplo 2. LC-MS: Tr = 3,18 min; MS m/z $[M+H]^+$ 440,1; UPLC-MS 4.

Ejemplo 74: (*S*)-8-(difluorometoxi)-4'-fluoro-5',6-bis(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3H-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-indeno]



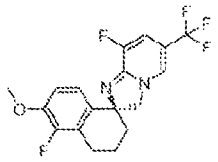
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios J etapa 4A y 5A, los intermedios P, Q, AW y Ejemplo 28, 40 y 3. LC-MS: Tr = 0,87 min; MS m/z $[M+H]^+$ 443,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 75: (*S*)-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3H-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-indeno]



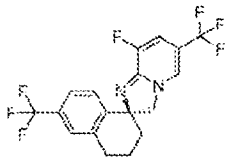
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, AT etapa 2 y Ejemplo 4. LC-MS: Tr = 0,71 min; MS m/z $[M+H]^+$ 357,0; UPLC-MS 1.

Ejemplo 76: (*S*)-5',8-difluoro-6'-metoxi-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



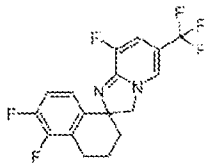
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios K, P, Ejemplo 28 el procedimiento general del Esquema 5. LC-MS: Tr = 0,72 min; MS m/z $[M+H]^+$ 371,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 77: (*S*)-8-fluoro-6,6'-bis(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



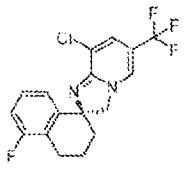
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación del intermedio J etapas 1 y 2, Intermedios K, P y Ejemplo 16. LC-MS: Tr = 0,83 min; MS m/z $[M+H]^+$ 391,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 78: *rac*-5',6',8-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



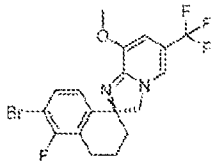
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación del intermedio J etapas 1 y 2, Intermedio K, P y Ejemplo 16. LC-MS: Tr = 0,74 min; MS m/z $[M+H]^+$ 359,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 79: (*S*)-8-cloro-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



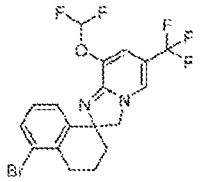
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación del intermedio AT etapas 1 y 2, Intermedio P y Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 0,72 min; MS m/z $[M+H]^+$ 357,2 / 359,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 80: (*S*)-6'-bromo-5'-fluoro-8-metoxi-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



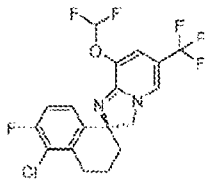
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios K, P, Ejemplo 28 y el procedimiento general del Esquema 5. LC-MS: Tr = 0,84 min; MS m/z $[M+H]^+$ 431,2 / 433,2 UPLC-MS 2.

Ejemplo 81: *rac*-5'-bromo-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



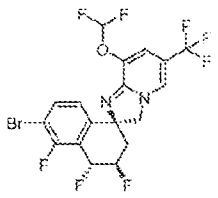
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, J etapas 1 y 2, Intermedios K, P y Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 0,84 min; MS m/z $[M+H]^+$ 449,1/ 451,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 82: (*S*)-5'-cloro-8-(difluorometoxi)-6'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



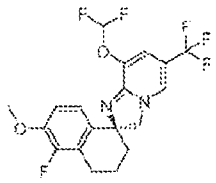
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, J etapas 1 y 2, Intermedios K, P y Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 0,89 min; MS m/z $[M+H]^+$ 423,2 / 425,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 83: (2*S*,3'*R*,4'*R*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',4',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



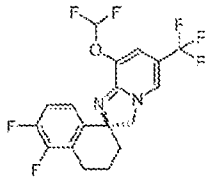
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los Ejemplos 10 y 24. LC-MS: Tr = 0,91 min; MS m/z $[M+H]^+$ 503,1 / 505,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 84: (*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6'-metoxi-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



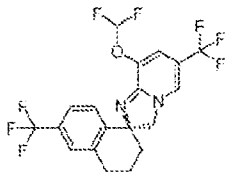
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios K, P, Ejemplo 28 y el procedimiento general del Esquema 5. LC-MS: Tr = 0,80 min; MS m/z $[M+H]^+$ 419,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 85: (*S*)-8-(difluorometoxi)-5',6'-difluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



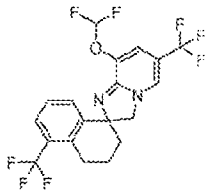
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, J etapas 1 y 2, K, P y Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 0,79 min; MS m/z $[M+H]^+$ 407,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 86: (*S*)-8-(difluorometoxi)-6,6'-bis(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



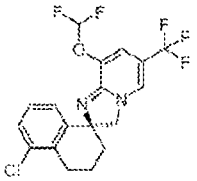
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, J etapas 1 y 2, K, O, Q y Ejemplos 28 y 3. LC-MS: Tr = 0,90 min; MS m/z $[M+H]^+$ 439,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 87: *rac*-8-(difluorometoxi)-5',6-bis(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H,3H-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-naftaleno]



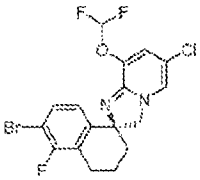
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios J etapas 1 y 2, K, O, Q y Ejemplos 28 y 3. LC-MS: Tr = 0,88 min; MS m/z $[M+H]^+$ 439,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 88: (*S*)-5'-cloro-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



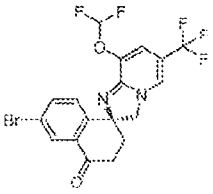
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios J etapas 1 y 2, K, O, Q y Ejemplos 3 y 28. LC-MS: Tr = 0,84 min; MS m/z $[M+H]^+$ 405,2 / 407,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 89: (*S*)-6'-bromo-6-cloro-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



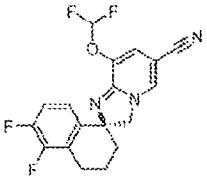
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios K, O, Q y Ejemplo 3 y 28. LC-MS: Tr = 0,85 min; MS m/z [M+H]+ 433,1 / 435,1 / 437,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 90: (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*,4'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'-ona



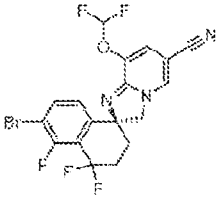
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, AQ etapas 1-4, K, Z etapas 1-3 y Ejemplo 23. LC-MS: Tr = 3,32 min; MS m/z $[M+H]^+$ 463,2 / 465,2; UPLC-MS 4.

Ejemplo 91: (*S*)-8-(difluorometoxi)-5',6'-difluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno] -6-carbonitrilo



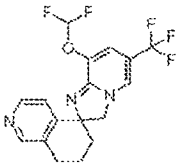
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios B, J etapas 1 y 2, K y Ejemplo 2. LC-MS: Tr = 0,72 min; MS m/z $[M+H]^+$ 364,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 92: (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-4',4',5'-trifluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo



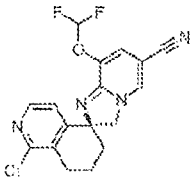
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios B, J etapas 1 y 2, K, Z etapas 1-3, G, Ejemplos 4 y 23. LC-MS: Tr = 4,17 min; MS m/z $[M+H]^+$ 460,2 / 462,2; UPLC-MS 4.

Ejemplo 93: ***rac*-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]**



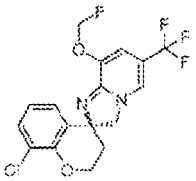
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, K y Ejemplo 4. LC-MS: Tr = 0,52 min; MS m/z $[M+H]^+$ 372,3; UPLC-MS 1.

Ejemplo 94: **(*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,5'-isoquinolin]-6-carbonitrilo**



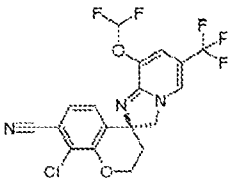
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios B, J etapas 1 y 2, K y Ejemplo 2. LC-MS: Tr = 0,59 min; MS m/z $[M+H]^+$ 363,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 95: **(*S*)-8-cloro-8'-(fluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]**



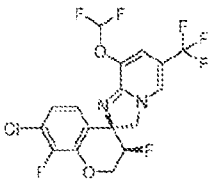
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios E, J etapas 1 y 2, K y Ejemplo 4. LC-MS: Tr = 0,70 min; MS m/z $[M+H]^+$ 389,1 / 391,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 96: **(*S*)-8-cloro-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridin]-7-carbonitrilo**



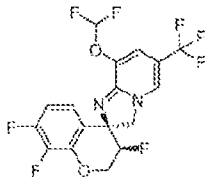
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, AQ etapas 1-4, G, H, I y Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 0,82 min; MS m/z $[M+H]^+$ 432,1 / 434,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 97: **(3*R*,4*S*)-7-cloro-8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]**



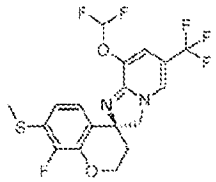
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, AB, AQ etapas 1-4, K, G, H, I y Ejemplos 9 y 28 y el procedimiento general del Esquema 5. LC-MS: Tr = 0,84 min; MS m/z $[M+H]^+$ 443,1 / 445,0; UPLC-MS 1.

Ejemplo 98: (3*R*,4*S*)-8'-(difluorometoxi)-3,7,8-trifluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



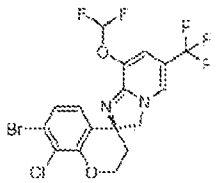
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, AB, AQ etapas 1-4, K y Ejemplos 4 y 9. LC-MS: Tr = 0,78 min; MS m/z $[M+H]^+$ 427,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 99: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-(metiltio)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



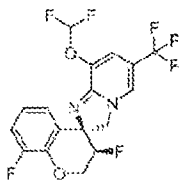
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, J etapas 1 y 2, K, AW, BH y Ejemplo 4. LC-MS: Tr = 0,80 min; MS m/z $[M+H]^+$ 437,0; UPLC-MS 1.

Ejemplo 100: (*S*)-7-bromo-8-cloro-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



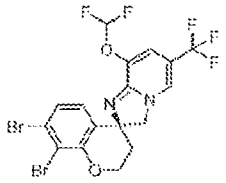
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, AQ etapas 1-4, K, G, H, I y Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 0,88 min; MS m/z $[M+H]^+$ 485,1 / 487,0 / 489,0; UPLC-MS 1.

Ejemplo 101: *rac*-8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



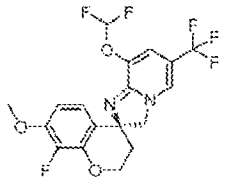
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, AB, AQ etapas 1-4, K, G, H, I y Ejemplos 9 y 28. LC-MS: Tr = 0,71 min; MS m/z $[M+H]^+$ 409,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 102: (*S*)-7,8-dibromo-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



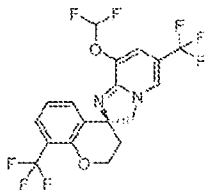
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, AQ etapas 1-4, K, G, H, I y Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 0,89 min; MS m/z $[M+H]^+$ 529,0 / 531,0 / 533,0; UPLC-MS 1.

Ejemplo 103: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-metoxi-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



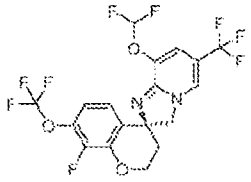
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, J etapas 1 y 2, K, Ejemplo 4 y el procedimiento general del Esquema 5. LC-MS: Tr = 0,71 min; MS m/z $[M+H]^+$ 421,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 104: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-6',8-bis(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



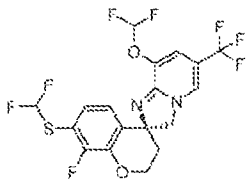
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, J etapas 1 y 2, K y Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 3,79 min; MS m/z $[M+H]^+$ 441,2; UPLC-MS 4.

Ejemplo 105: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-(trifluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



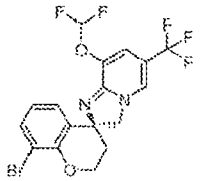
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, AQ etapas 1-4, K, G, H, I y Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 0,92 min; MS m/z [M+H]+ 475,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 106: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-7-((difluorometil)tio)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



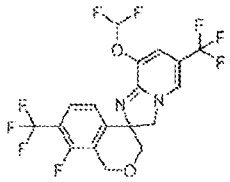
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, AQ etapas 1-4, K, AW, L etapas 1 y 2 y Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 0,89 min; MS m/z $[M+H]^+$ 473,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 107: (*S*)-8-bromo-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'H-espiro[croman-4,2'-imidazo1,2-*a*]piridina]



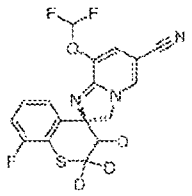
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, J etapas 1 y 2, K, G, H, I y Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 0,77 min; MS m/z $[M+H]^+$ 451,0 / 453,0; UPLC-MS 1.

Ejemplo 108: *rac*-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6,7'-bis(trifluorometil)-3H-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,4'-isocromano]



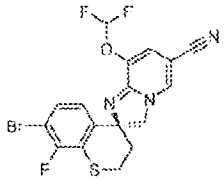
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, BZ etapas 1-6, O y Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 0,97 min; MS m/z $[M+H]^+$ 459,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 109: (2*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,4'-tiocroman]-6-carbonitrilo-2',2',3'-d_3



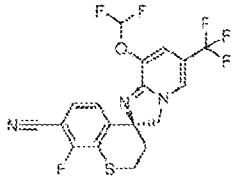
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios B, AQ etapas 1-4, K, G, H, I, CF etapa 2, CB etapa 3 y Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 2,71 min; MS m/z $[M+H]^+$ 367,3 / 368,3; UPLC-MS 4.

Ejemplo 110: (*S*)-7'-bromo-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano]-6-carbonitrilo



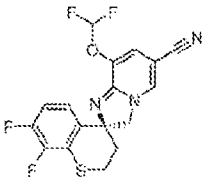
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios B, CB etapa 1-4, AO, J etapas 1 y 2, K y Ejemplo 2. LC-MS: Tr = 3,94 min; MS m/z $[M+H]^+$ 442,1 / 444, 1; UPLC-MS 4.

Ejemplo 111: (*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6-(trifluorometil)-3*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,4'-tiocromano]-7'-carbonitrilo



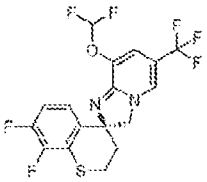
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, CB etapas 1-4, AO, Ejemplo 2 y Ejemplo 15. LC-MS: Tr = 3,43 min; MS m/z $[M+H]^+$ 432,2 / 433,2; UPLC-MS 4.

Ejemplo 112: (*S*)-8-(difluorometoxi)-7',8'-difluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano]-6-carbonitrilo



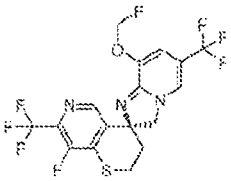
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios B, CB etapas 1-4, AO, G, H, I y Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 0,79 min; MS m/z $[M+H]^+$ 382,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 113: (*S*)-8-(difluorometoxi)-7',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano]



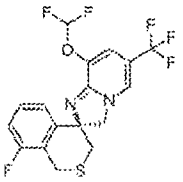
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, CB etapas 1-4, AO, G, H, I y Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 0,81 min; MS m/z $[M+H]^+$ 425,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 114: (*S*)-8'-fluoro-8-(fluorometoxi)-6,7'-bis(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3H-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiopirano[3,2-*c*]piridina]



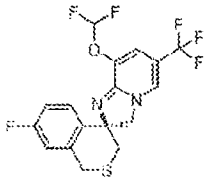
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios E, CF etapas 1-9 y Ejemplo 4. LC-MS: Tr = 0,82 min; MS m/z $[M+H]^+$ 458,1; UPLC-MS 1.

Ejemplo 115: (*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6-(trifluorometil)-3H-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,4'-isotiocromano]



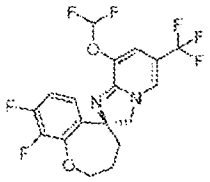
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, CG, J etapas 1 y 2, K y Ejemplo 2. LC-MS: Tr = 3,43 min; MS m/z $[M+H]^+$ 407,1; UPLC-MS 4.

Ejemplo 116: (*S*)-8-(difluorometoxi)-7'-fluoro-6-(trifluorometil)-3H-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,4'-isotiocromano]



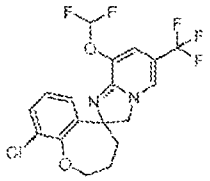
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, CB etapas 1 y 2, J etapas 1 Y 2, K y Ejemplo 2. LC-MS: Tr = 3,33 min; MS m/z $[M+H]^+$ 407,1; UPLC-MS 4.

Ejemplo 117: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8,9-difluoro-6'-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*,3'*H*-espiro[benzo[*b*]oxepin-5,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



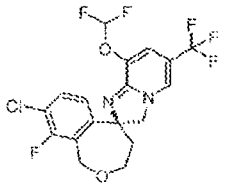
Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, CH etapas 1-9, G y Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 0,78 min; MS m/z $[M+H]^+$ 423,2; UPLC-MS 1.

Ejemplo 118: *rac*-9-cloro-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*,3'*H*-espiro[benzo[*b*]oxepin-5,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, CH etapas 1 y 2, J etapas 1 y 2 y Ejemplo 2. LC-MS: Tr = 0,76 min; MS m/z $[M+H]^+$ 421,1 / 423,1; UPLC-MS 1.

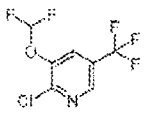
Ejemplo 119: (S)-8-cloro-8'-(difluorometoxi)-9-fluoro-6'-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1*H*,3'*H*-espiro[benzo[*c*]oxepin-5,2'-imidazo[1,2-α]piridina]



Preparado siguiendo procedimientos análogos a los descritos para la preparación de los intermedios A, CJ etapas 1-10, G y Ejemplo 28. LC-MS: Tr = 0,78 min; MS m/z $[M+H]^+$ 439,2 / 441,2; UPLC-MS 1.

Preparación de los intermedios

Intermedio A: 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina



Usando un Vapourtec (R2C / R4 / Vapourtec Flow Commander R Series Platform Report Versión: 1.9.9.5) se mezcló una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-ol en acetonitrilo (0,5 mol/l, caudal 3,08 ml/min) con una solución de KOH en agua (6 mol/l, caudal 3,85 ml/min) seguido de la adición de una solución de (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo en acetonitrilo (1 mol/l, caudal 3,08 ml/min) mediante una segunda T, y después se hizo reaccionar en un serpentín de PFA de 10 ml con un tiempo de residencia de 1 min. La mezcla

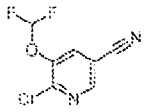
bifásica resultante se agitó durante una noche a TA, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con TBME. las capas orgánicas combinadas se lavaron 2 veces con NaOH acuoso 2 N, después 2 veces con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron usando un evaporador rotatorio (presión mínima de 1000 kPa (10 mbar)/ temperatura del baño de 40 °C). Se destiló el producto en bruto y las fracciones que contenían producto se combinaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un líquido incoloro.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,50 (t, 1H).

El intermedio A también puede sintetizarse mediante la siguiente ruta alternativa:

Se añadió (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (17,4 ml, 101 mmol) gota a gota a una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-ol (10 g, 50,6 mmol) y KOH (56,8 g, 1012 mmol) en acetonitrilo (100 ml) y agua (100 ml) enfriada con un baño de hielo: PRECAUCIÓN: LA REACCIÓN ES EXOTÉRMICA Después de agitar durante 10 min a 0 °C la mezcla de reacción se agitó durante 1 h más a TA y después se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

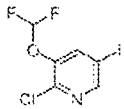
Intermedio B: 6-cloro-5-(difluorometoxi)nicotinonitrilo



Se añadió tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (0,61 g, 0,52 mmol) a una mezcla de 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-yodopiridina (Intermedio C, 2,0 g, 5,24 mmol) y cianuro de cinc (0,62 g, 5,24 mmol) en DMF (15 ml) en atmósfera de argón y la RM se calentó en un baño de aceite a 90 °C durante 16 h. La RM enfriada se repartió a continuación entre TBME y H_2O, a continuación la suspensión se filtró a través de Hyflo y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con TBME, las capas orgánicas combinadas se lavaron a continuación con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se adsorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho de 24 g gel de sílice, eluyente hexano:DCM de 95:5 a 50:50). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,39 (t, 1H).

Intermedio C: 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-yodopiridina

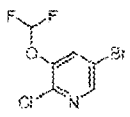


Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-3-(difluorometoxi)piridina (Intermedio D, 20,8 g, 72,4 mmol), yoduro de sodio (21,7 g, 145 mmol), yoduro de cobre(I) (0,69 g, 3,62 mmol) y trans-*N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (1,14 ml, 7,24 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se calentó con agitación durante 16 h a 110 °C en atmósfera de N_2. La RM enfriada se filtró a través de Hyflo, se evaporó y el residuo se repartió entre TBME y salmuera. La capa acuosa se extrajo 2 veces más con TBME, las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado, seguido de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,38 (t, 1H).

LC-MS: Tr = 1,04 min; MS m/z $[M+H]^+$; 305,8 / 307,8; UPLC-MS 1.

Intermedio D: 5-bromo-2-cloro-3-(difluorometoxi)piridina

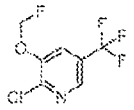


El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio A reemplazando el 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-ol por 5-bromo-2-cloro-3-hidroxipiridina. Después de la reacción, el sistema bifásico se recogió y se agitó a TA. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con TBME. Las capas orgánicas

combinadas se lavaron 2 veces con NaOH acuoso 2 N, después 3 veces con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio (175 mbar / 40 °C). El residuo se disolvió en DCM y se extrajo 2 veces con HCl acuoso 2 N, se lavó con salmuera y se separaron las fases usando un separador de fases. La capa orgánica se concentró en un evaporador rotatorio (presión inferior de 10.000 kPa (100 mbar) / temperatura del baño de 40 °C), obteniéndose el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,42 (t, 1H).

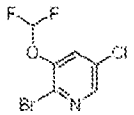
Intermedio E: 2-cloro-3-(fluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina



Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,81 g, 20,2 mmol) en porciones a una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-ol (3,50 g, 17,5 mmol) en DMF (40 ml) a TA. Después de agitar durante 30 min a TA, se añadió bromofluorometano en acetonitrilo (17,5 ml, 35,1 mmol) gota a gota a lo largo de 2 min y la RM se agitó 18 h a TA. A continuación, la RM se repartió entre EtOAc y H_2O, las capas acuosas se extrajeron adicionalmente con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron a continuación con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se evaporaron. El producto en bruto se adsorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho 80 g gel de sílice, hexano:TBME 100:0 a 50:50). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 - 8,52 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,12 (d, 2H).

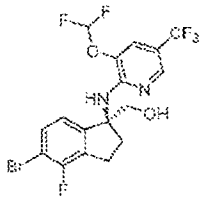
Intermedio F: 2-bromo-5-cloro-3-(difluorometoxi)piridina



Se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (731 mg, 4,80 mmol) a una mezcla de 2-bromo-5-cloropiridin-3-ol (500 mg, 2,40 mmol) y carbonato de potasio (398 mg, 2,88 mmol) en DMF (6 ml) y agua (0,75 ml) a TA, y la RM se calentó a continuación a 100 °C durante 17 h. La RM enfriada se vertió en agua y se extrajo 3 veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron 2 veces con agua, y se separaron con un separador de fases. Las capas orgánicas se concentraron al vacío, obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite líquido de color amarillo.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,43 (t, 1H).

Intermedio G: (*S*)-(5-bromo-1-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol

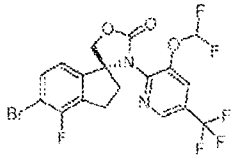


A una suspensión de (*S*)-5-bromo-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-fluoro-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-oxazolidin]-2'-ona (Intermedio H, 820 mg, 1,24 mmol) en EtOH (4 ml) se le añadió THF (10 ml), seguido de NaOH acuoso al 30 % (2,47 ml, 9,90 mmol). La RM se agitó durante 4 h a 70 °C, se enfrió y se repartió entre Na_2CO_3 acuoso saturado y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto en bruto se adsorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2, eluyente hexano: [DCM-MeOH 95:5] 90:10 a 40:60). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de una resina de color pardo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 - 7,16 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,54 (t, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,12 (dd, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,65 (c, 1H), 2,34 - 2,18 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 1,30 min; MS m/z $[M+H]^+$ 471,0 / 472,9; UPLC-MS 1.

Intermedio H: (*S*)-5-bromo-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4-fluoro-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-oxazolidin]-2'-ona

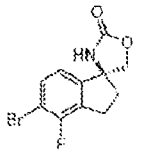


A una solución de (*S*)-5 -bromo-4-fluoro-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-oxazolidin]-2'-ona (Intermedio I, 1,0 g, 3,29 mmol) en DMF (12 ml) se le añadió 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 1,06 g, 4,27 mmol), Cs_2CO_3 (2,14 g, 6,57 mmol) y bromuro de cobre(I) (0,24 g, 1,64 mmol) en una atmósfera de Ar. La RM se agitó durante 1 h a 120 °C en un termobloque, y después durante 1 h a 140 °C en un microondas. Se añadió 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina adicional (Intermedio A, 400 mg, 1,62 mmol) y la RM se agitó durante 1,5 h más a 120 °C en un termobloque. A continuación, la RM enfriada se filtró a través de un lecho de adyuvante de filtrado Hyflo y el filtrado se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y EtOAc. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto en bruto se adsorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2, eluyente hexano:TBME 100:0 a 40:60). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo rojizo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,64 - 7,16 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 4,67 (dd, 2H), 2,97 (c, 3H), 2,57 (dt, 1H).

LC-MS: Tr = 1,26 min; MS m/z $[M+H]^+$ 496,8 / 498,8; UPLC-MS 1.

Intermedio I: (*S*)-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-oxazolidin]-2'-ona

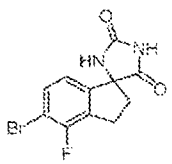


A una solución de (*S*)-(1-amino-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1*H*-il)metanol (Intermedio J, 10 g, 38,1 mmol) y Et_3N (11,1 ml, 80 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió gota a gota trifosgeno (4,52 g, 15,2 mmol) en DCM (50 ml) durante 1 h mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25 °C. La RM se agitó durante 1 h a TA, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y después se agitó durante 15 min a TA. La mezcla se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo 2 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

LC-MS: Tr = 0,85 min; MS m/z $[M+H]^+$ 286,0 / 287,9; UPLC-MS 1.

Intermedio J: (*S*)-(1-amino-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol

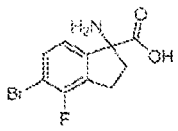
Etapa 1: *rac*-5'-bromo-4'-fluoro-2',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,1'-indeno]-2,5-diona



A una mezcla de 5-bromo-4-fluoroindanona (100 g, 436 mmol) y carbonato de amonio (502 g, 5,23 mol) en metanol (1,2 l) y agua (1,2 l) se le añadió KCN (35,5 g, 545 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 24 h. A continuación, se retiró el MeOH de la RM enfriada a presión reducida y el producto precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó 3 veces con agua (500 ml), y se secó a alto vacío durante 8 h a 50 °C, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color negro.

^{1}H RMN: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,93 (a, s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,12 - 2,98 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,26 - 15 (m, 1H).

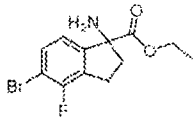
Etapa 2: Ácido *rac*-1-amino-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxílico



A 5'-bromo-4'-fluoro-2',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,1'-indeno]-2,5-diona (etapa 1, 120 g, 401 mmol) en H_2O (1,2 l) se le añadió KOH (225 g, 4,01 mol) y la RM se calentó a reflujo durante 16 h. La RM se enfrió a TA, se neutralizó a pH = 6~7 con HCl acuoso 6 N, y el precipitado se recogió por filtración, lavando con agua (500 ml) y TBME (500 ml). El sólido se secó al vacío a 50 °C durante 6 h, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color negro.

^{1}H RMN: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 3,13 - 2,99 (m, 2H), 2,75 - 2,60 (m, 1H), 2,16 -2,02 (m, 1H).

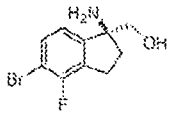
Etapa 3: 1-amino-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxilato de *rac*-etilo



Se añadió $SOCl_2$ (156 ml) a EtOH (2,0 l) enfriado a -10 °C y la solución se agitó a -10 °C durante 30 min. Se añadieron DMF (7 ml) y ácido 1-amino-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico (etapa 2, 130 g, 474 mmol) a la solución, y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4,5 h. La RM se evaporó y el residuo se disolvió en H_2O (500 ml) y DCM (1,0 l). Se añadió K_2CO_3 acuoso saturado (400 ml), la fase acuosa se extrajo 2 veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite de color negro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 - 7,49 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 2H), 3,19 - 2,91 (m, 2H), 2,77 - 2,58 (m, 1H), 2,24 - 2,04 (m, 1H), 1,13 (t, 3H).

Etapa 4: (*S*)-(1-amino-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol



Se disolvió 1-amino-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxilato de etilo (etapa 3, 135 g, 447 mmol) en THF (1,5 l) y la solución se enfrió con un baño de hielo. A continuación, se añadió $LiAlH_4$ (22 g, 581 mmol) en porciones a 0 °C a la RM en agitación, y se siguió agitando durante otras 3 h a TA. A continuación, la RM se volvió a enfriar a 0 °C, y se añadió cuidadosamente agua (20 ml) gota a gota, seguido de NaOH acuoso al 15 % (60 ml) y agua (20 ml). Se añadió $MgSO_4$ y la suspensión se agitó durante 30 mi y se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente éter de petróleo: EtOAc 50:50 a 0:100), obteniéndose el producto racémico en forma de un sólido de color gris. A continuación, el racemato se separó mediante SFC (instrumento: SFC preparativa Thar 200; columna: Cellulose-2, 300×50 mm I.D., 10 µm, 38 °C; eluyente: CO_2: [isopropanol + NH_4OH al 0,1 %] 80: 20; caudal: 200 ml / min; detección: 220 nm; BPR: 10.000 kPa (100 bar); inyecciones: 600 × 5 ml), obteniéndose el compuesto del título como el primer pico en eluir.

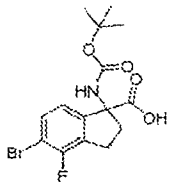
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51 - 7,40 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,34 (d, 2H), 3,00 - 2,84 (m, 1H), 2,84 - 2,65 (m, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 0,55 min; MS m/z $[M+H]^+$ 260,1/ 262,0; UPLC-MS 2.

HPLC quiral: Tr = 6,19 min; con (*R*)-(1-amino-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol eluyendo como el segundo pico Tr = 7,31 min; C-HPLC 3.

El intermedio J también puede sintetizarse mediante la siguiente ruta alternativa:

Etapa 1A: Ácido *rac*-5-bromo-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico



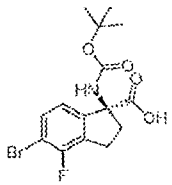
Se añadieron Boc-anhídrido (11,14 ml, 48,0 mmol) y Na_2CO_3 (8,48 g, 80 mmol) a una mezcla de ácido *rac*-1-amino-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico (Etapa 2, 10,96 g, 40 mmol) en agua (20 ml) y AcCN (100 ml) y se agitó durante 2 h a TA. A continuación, la RM se enfrió con un baño de hielo y se acidificó con solución acuosa saturada al 20 % de $KHSO_4$ y la mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con Et_2O-hexano 2:1, se filtró y se secó, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

LC-MS: Tr = 1,07 min; MS m/z $[M-H]^-$ 372,0 / 374,0; UPLC-MS 1.

Etapa 2A: Ácido (*S*)-5-bromo-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico

A una suspensión de ácido *rac*-5-bromo-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico (Etapa 1A, 12,72 g, 34 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió cinchonidina (6,01 g, 20,40 mmol) y NEt_3 (1,90 ml, 13,60 mmol) y la mezcla se calentó hasta obtener una solución transparente. La solución transparente se concentró (eliminación de aproximadamente un 90-95 % del EtOH) y el resto del aceite se disolvió en TBME (80 ml) a 55 °C, después se sembró con cristales de sal de cinchonidina del ácido (*R*)-5-bromo-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxílico, y se dejó que la RM se enfriase lentamente hasta TA. Se añadió hexano (25 ml) a la suspensión y se continuó agitando durante 18 h. Se añadió hexano adicional (10 ml) y la RM se enfrió con un baño de hielo y el sólido de color beige se recogió por filtración. El sólido se disolvió en iPrOH (40 ml) a 75 °C y se añadieron TBME (30 ml) y heptano (40 ml) y la solución se sembró con cristales de sal de cinchonidina del ácido (R)-5-bromo-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico. La mezcla se dejó reposar durante 18 h y los cristales se recogieron por filtración y se secaron, obteniéndose la sal de cinchonidina del ácido (*R*)-5-bromo-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico (ee del 99 %). La cristalización del licor madre a partir de la segunda cristalización 2 veces a partir de iPrOH-TBME-hexano proporcionó la sal de cinchonidina del compuesto del título en forma de un sólido de color beige claro (ee del 99,6 %).

Etapa 3A: Ácido (*S*)-5-bromo-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico

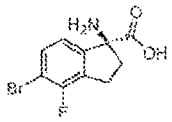


Una suspensión de sal de cinchonidina del ácido (*S*)-5-bromo-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico (Etapa 2A, 1,34 g, 2,0 mmol) se suspendió en EtOH y se enfrió con un baño de hielo. Se añadió HCl acuoso (4 N) a pH 3-4 y la RM se agitó durante 10 min y después se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso frío (0,2 N) después 2 veces con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron, obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma. Como alternativa, el ácido *rac*-5-bromo-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico puede separarse mediante SFC quiral (instrumento: SFC preparativa Thar 200; columna: Chiralpak AD 300×50 mm I.D. 10 µm, 38 °C; eluyente: CO_2: [MeOH + NH_4OH al 0,1 %] 70:30; caudal: 200 ml / min; detección: 220 nm; BPR: 10.000 kPa (100 bar)), obteniéndose el compuesto del título como el primer pico en eluir.

LC-MS: Tr = 1,03 min; MS m/z $[M-H]^-$ 372,1 / 374,1; UPLC-MS 2.

HPLC quiral: Tr = 2,74 min; con ácido (*R*)-5-bromo-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico eluyendo como el segundo pico Tr = 3,82 min; C-SFC 19.

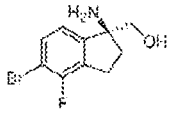
Etapa 4A: Clorhidrato del ácido (*S*)-1-amino-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico



Una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 N, 10 ml, 40 mmol) se añadió a una solución de ácido (S)-5-bromo-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico (Etapa 3A, 2,13 g, 5,7 mmol) en DCM (3 ml) y la RM se agitó durante 1 h a TA. La RM se concentró y el residuo se trituró con Et_2O. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido cristalino de color blanco después de la filtración y el secado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 - 7,63 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 3,33 - 3,25 (m, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 2,86 - 2,82 (m, 1H), 2,51 - 2,42 (m, 1H).

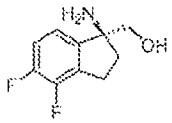
Etapa 5A: Clorhidrato de (*S*)-(1-amino-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol



A una suspensión de clorhidrato del ácido (*S*)-1-amino-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico (Etapa 4A, 1,77 g, 5,7 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una solución de BH_3 en THF (1 M, 17,10 ml, 17,10 mmol) a TA con una presión positiva de argón. La RM se agitó a TA durante 18 h y después se inactivó mediante la adición gota a gota de una mezcla de MeOH/THF. La RM se evaporó 3 veces con MeOH, se añadió una solución de HCl en Et_2O (2 M, 3,1 ml, 6,2 mmol) y la mezcla se diluyó con más Et_2O y se agitó durante 1 h más enfriando con un baño de hielo. El sólido de color blanco se recogió por filtración y se secó, obteniéndose el compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 3,25 - 2,90 (m, 2H), 2,52 - 2,43 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H).

Intermedio K: (*S*)-(1-amino-4,5-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol



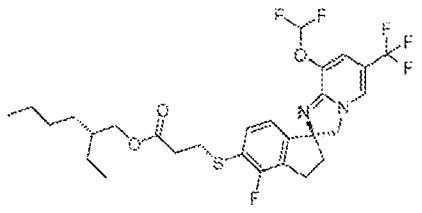
El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio M, etapa 7 reemplazando el ácido 7-amino-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-carboxílico (Intermedio M, etapa 6) por ácido *rac*-1-amino-4,5-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral: (instrumento: VWR LaPrep HPLC prep; columna: Chiralcel OZ-I 20 µm, 5 × 42 cm; eluyente: Heptano: EtOH: MeOH 95:2,5:2,5 + Et_2NH al 0,1 %; caudal: 100 ml/min; detección: 260 nm), obteniéndose el compuesto del título como el primer pico en eluir.

LC-MS: Tr = 0,41 min; MS m/z $[M+H]^+$ 200,1; UPLC-MS 1.

HPLC quiral: Tr = 5,60 min; con (*R*)-(1-amino-4,5-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol como el segundo pico en eluir, Tr = 8,8 min; C-HPLC 1.

Intermedio L: (*S*)-8-(difluorometoxi)-4'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno]-5'-tiol

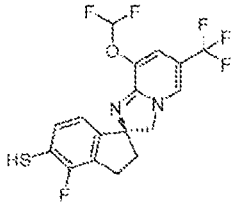
Etapa 1: 3-(((*S*)-8-(difluorometoxi)-4'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-inden]-5'-il)tio)propanoato de 2-etilhexilo



Una mezcla de (*S*)-5'-bromo-8-(difluorometoxi)-4'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno] (Ejemplo 1, 30,0 mg, 0,07 mmol), 3-mercaptopropanoato de 2-etilhexilo (0,023 ml, 0,10 mmol), xantphos (3,83 mg, 6,62 µmol), DIPEA (0,017 ml, 0,10 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6,06 mg, 6,62 µmol) y 1,4-dioxano (0,5 ml) se agitó durante 24 h a 100 °C. La RM enfriada se repartió entre EtOAc y agua, la fase acuosa se extrajo con 2 veces con EtOAc, y se evaporaron las capas orgánicas desecadas. El material aislado se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho 10 g SNAP, eluyente hexano:EtOAc 100:0 a 0:100) y las fracciones que contenían producto se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 1,22 min; MS m/z $[M+H]^+$ 591,3; UPLC-MS 1.

Etapa 2: (*S*)-8-(difluorometoxi)-4'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno]-5'-tiol

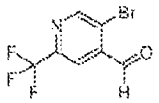


Se añadió NaOEt en EtOH (28 µl, 0,075 mmol) a una solución de 3-(((*S*)-8-(difluorometoxi)-4'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-inden]-5'-il)tio)propanoato de 2-etilhexilo (Etapa 1, 22,49 mg, 0,038 mmol) en EtOH (0,5 ml). Después de agitar durante 1 h a TA la RM se repartió entre NH_4Cl acuoso saturado y EtOAc, y se evaporó la capa orgánica. El material aislado se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho 10 g SNAP, eluyente hexano:EtOAc 100:0 a 50:50) y las fracciones que contenían producto se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS: Tr = 0,76 min; MS m/z $[M+H]^+$ 407,2; UPLC-MS 1.

Intermedio M: (*S*)-3,6'-bis(trifluorometil)-5,6-dihidro-3*H*-espiro[ciclopenta[*c*]piridin-7,2'-imidazo[1,2-*a*]piridin]-8'-ol

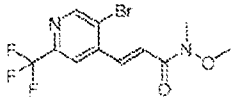
Etapa 1: 5-bromo-2-(trifluorometil)isonicotinaldehído



Una solución de diisopropilamida de litio (2 M, 11,68 ml, 23,36 mmol) en THF (25 ml) se enfrió a - 78 °C usando un baño de acetona/nieve carbónica y se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (4,4 g, 19,47 mmol) en THF (5 ml). La RM se agitó a esta temperatura durante 1 h, a continuación se añadió DMF (1,81 ml, 23,36 mmol) y la RM se agitó durante 1 h más. La RM se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se calentó lentamente hasta TA y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera, se secó con un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (eluyente ciclohexano:EtOAc 100:0 a 80:20), obteniéndose el compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,18 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

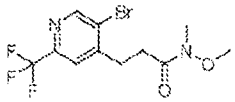
Etapa 2: (*E*)-3-(5-bromo-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-*N*-metoxi-*N*-metilacrilamida



A una solución de 5-bromo-2-(trifluorometil)isonicotinaldehído (Etapa 1, 2,0 g, 7,64 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió *N*-metoxi-*N*-metil-2-(trifenilfosforaniliden)-acetamida (4,16 g, 11,46 mmol). La RM se agitó a TA durante 30 min, después se inactivó con salmuera y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (eluyente ciclohexano:EtOAc 100:0 a 80:20), obteniéndose el compuesto del título.

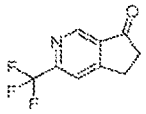
LC-MS: Tr = 1,00 min; MS m/z $[M+H]^+$ 339,0; UPLC-MS 1.

Etapa 3: 3-(5-bromo-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-*N*-metoxi-*N*-metilpropanamida



En un autoclave de vidrio (Hastelloy) se cargaron (*E*)-3-(5-bromo-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-*N*-metoxi-*N*-metilacrilamida (Etapa 2, 2,69 g, 7,93 mmol), polvo de alúmina Rh al 5 % (Engelhard 8011, 675m g) y EtOAc (100 ml). Se selló el autoclave y se aplicó una presión de H_2 de 210 kPa (2,1 bar). La reacción se agitó en estas condiciones a TA durante 5 h. Después se añadieron catalizadores adicionales (0,2 g) y la reacción se agitó durante 2 h en una atmósfera de H_2 (210 kPa (2,1 bar)). La RM se filtró a través de un lecho de Celite. El Celite se lavó dos veces con EtOAc y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: Tr = 0,98 min; MS m/z $[M+H]^+$ 341,1; UPLC-MS 1.

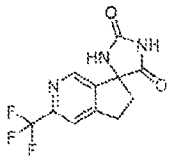
Etapa 4: 3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-7*H*-ciclopenta[c]piridin-7-ona



Una solución de 3-(5-bromo-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-*N*-metoxi-*N*-metilpropanamida (Etapa 3, 2,64 g, 7,20 mmol) en THF (60 ml) se enfrió a -78 °C, usando un baño de acetona/nieve carbónica, y se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi en hexanos (1,6 M, 6,75 ml, 10,80 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4OH, se calentó hasta TA y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron sucesivamente con HCl acuoso 1 N, se secaron sobre un separador de fases y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (eluyente ciclohexano:EtOAc 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 0,77 min; MS m/z $[M+H]^+$ 202,1; UPLC-MS 1.

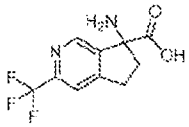
Etapa 5: 3-(trifluorometil)-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-7,4'-imidazolidin]-2',5'-diona



Una mezcla de 3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[c]piridin-7-ona (Etapa 4, 1,25 g, 5,66 mmol), carbonato de amonio (6,52 g, 67,9 mmol), EtOH (25 ml), agua (25 ml) y KCN (921 mg, 14,1 mmol) se calentó a 50 °C durante 15 h. A la RM enfriada se le añadió agua y la RM se extrajo con EtOAc. Las caspas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con a HCl acuoso 1 N, se secaron sobre un separador de fases y se concentraron al vacío, obteniéndose el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

LC-MS: Tr = 0,62 min; MS m/z $[M+H]^+$ 272,1; UPLC-MS 1.

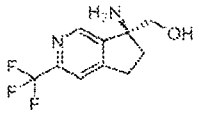
Etapa 6: Ácido 7-amino-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-carboxílico



Una mezcla de 3-(trifluorometil)-5,6-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-7,4'-imidazolidin]-2',5'-diona (Etapa 5, 1,31 g, 4,83 mmol), KOH (1,491 g, 26,6 mmol) y agua (20 ml) se calentó a 100 °C durante 2 días con agitación. La RM enfriada se acidificó a pH 3-4 usando HCl acuoso 1 N y se lavó con EtOAc. Se liofilizó la capa acuosa, obteniéndose el compuesto del título, que contiene NaCl, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS: Tr = 0,34 min; MS m/z $[M+H]^+$ 247,2; UPLC-MS 1.

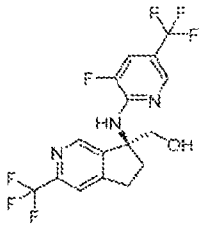
Etapa 7: (*S*)-(7-amino-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)metanol



A una solución de ácido 7-amino-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[c]piridin-7-carboxílico (Etapa 6, 2,40 g, 4,84 mmol) en THF (30 ml) a TA se le añadió complejo de borano y tetrahidrofurano (1 M, 15,0 ml, 15,0 mmol). La RM se agitó durante 4 h a TA, y después se inactivó cuidadosamente con metanol y se concentró El residuo se volvió a disolver en metanol y se concentró a sequedad dos veces más. A continuación se añadió HCl en etanol (1,25 N, 50 ml), la mezcla resultante se agitó durante 15 min a TA y se concentró a sequedad usando un evaporador rotatorio. El residuo se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con salmuera, se secaron sobre un separador de fases y se concentraron al vacío, obteniéndose el producto racémico. El racemato se separó a continuación mediante HPLC quiral (instrumento: Sistema HPLC Gilson Prep; columna: LuxCel-2, 5 µM, 21,2 × 250 mm, 25 °C; eluyente: heptano:MeOH:EtOH 90:5:5 + Et_2NH al 0,1 %; caudal: 10 ml/min; detección: 254 nm; volumen de inyección: 2 ml), obteniéndose el compuesto del título como el primer pico en eluir.

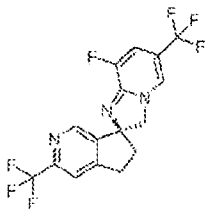
LC-MS: Tr = 0,41 min; MS m/z $[M+H]^+$ 233,2; UPLC-MS 1.

HPLC quiral: Tr = 11,82 min; con (R)-(7-amino-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[c]piridin-7-il)metanol eluyendo como el segundo pico, Tr = 16,08 min; C-HPLC 17. Etapa 8: (*S*)-(7-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)metanol



Se cargó un vial para microondas con (*S*)-(7-amino-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[c]piridin-7-il)metanol (Etapa 7, 148 mg, 637 µmol), 2,3-difluoro-5-(trifluorometil)piridina (95 µl, 765 µmol), iPrOH (3 ml) y diisopropiletilamina (334 µl, 1,91 mmol). El vial se selló y se calentó a 160 °C en un microondas durante 6 horas. La RM se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre un separador de fases y se concentraron. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (eluyente ciclohexano:EtOAc 100:0 a 50:50), obteniéndose el compuesto del título. LC-MS: Tr = 1,16 min; MS m/z $[M+H]^+$ 396,2; UPLC-MS 1.

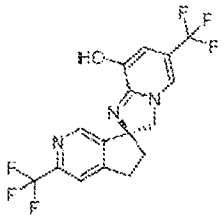
Etapa 9: (*S*)-8'-fluoro-3,6'-bis(trifluorometil)-5,6-dihidro-3'*H*-espiro[ciclopenta[*c*]piridin-7,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



A una solución de (*S*)-(7-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)metanol (Etapa 8, 140 mg, 350 µmol) en tolueno (5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (260 µl, 3,54 mmol). La RM se calentó a 80 °C durante 1 h, después se inactivó con MeOH y se concentró a sequedad. El residuo se basificó usando $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (eluyente ciclohexano:EtOAc 100:0 a 0:100), obteniéndose el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 0,66 min; MS m/z $[M+H]^+$ 378,2; UPLC-MS 1.

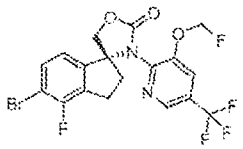
Etapa 10: (*S*)-3,6'-bis(trifluorometil)-5,6-dihidro-3'*H*-espiro[ciclopenta[*c*]piridin-7,2'-imidazo[1,2-*a*]piridin]-8'-ol



Una solución de 2-(metilsulfonil)etanol (92 mg, 0,73 mmol) en DMF (3 ml) se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo y se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 35,0 mg, 0,88 mmol). Después de 30 min, se añadió gota a gota una solución de (*S*)-8'-fluoro-3,6'-bis(trifluorometil)-5,6-dihidro-3'*H*-espiro[ciclopenta[*c*]piridin-7,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina] (Etapa 9, 110 mg, 290 µmol) en DMF (1 ml). La RM se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 4 h. La RM se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (separador de fases) y se concentraron. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (eluyente DCM:MeOH 100:0 a 80:20), obteniéndose el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 0,67 min; MS m/z $[M+H]^+$ 376,2; UPLC-MS 1.

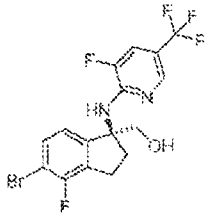
Intermedio N: (*S*)-5-bromo-4-fluoro-3'-(3-(fluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-oxazolidin]-2'-ona



Una mezcla de (*S*)-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-oxazolidin]-2'-ona (Intermedio I, 40 mg, 0,120 mmol), 2-cloro-3-(fluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio E, 41,4 mg, 0,180 mmol), CuI (11,45 mg, 0,060 mmol) y Cs_2CO_3 (78 mg, 0,240 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante 4 h a 120 °C en un tubo para conexión a presión. La RM enfriada se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se lavó 2 veces con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (gel de sílice, eluyente c-hexano/EtOAc 100/0 a 50/50) y las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS: Tr = 1,24 min; MS m/z $[M+H]^+$ 479,1 / 481,1; UPLC-MS 1.

Intermedio □: (*S*)-(5-bromo-4-fluoro-1-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol

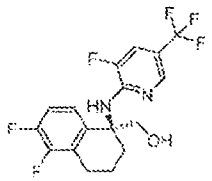
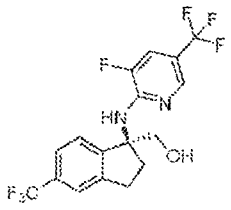
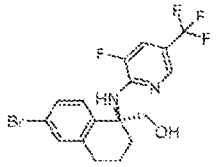


Una mezcla de (*S*)-(1-amino-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol (Intermedio J, 900 mg, 3,39 mmol), 2,3-difluoro-5-(trifluorometil)piridina (517 µl, 4,07 mmol) y DIPEA (2,4 ml, 13,56 mmol) en iPrOH (2,6 ml) se calentó en un microondas durante 2 h a 160 °C. La RM enfriada se evaporó, el residuo se recogió en DCM y se evaporó sobre Isolute para su purificación por cromatografía en fase normal (columna de 12 g, eluyente del 0 % al 60 % de EtOAc en c-hexano). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título.

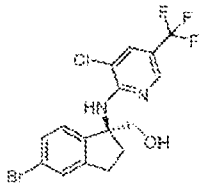
LC-MS: Tr = 6,59 min; MS m/z $[M+H]^+$ 423,2 / 425,1; UPLC-MS 4.

Los siguientes intermedios O1, O2 y O3 se prepararon utilizando los métodos usados para preparar el Intermedio O.

Intermedio	Estructura	Datos característicos
O1		

Intermedio	Estructura	Datos característicos
		LC-MS: Rt = 1,27 min; MS m/z $[M+H]^+$ 377,2; UPLC-MS 1.
	(*S*)-(5,6-difluoro-1-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol	
O2		LC-MS: Rt = 1,28 min; MS m/z $[M+H]^+$ 395,1; UPLC-MS 1.
	(*S*)-(1-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol	
O3		LC-MS: Rt = 1,36 min; MS m/z $[M+H]^+$ 419,1 / 421,1; UPLC-MS 1.
	(*S*)-(6-bromo-1-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol	

<u>Intermedio P</u>: (*S*)-(5-bromo-1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol

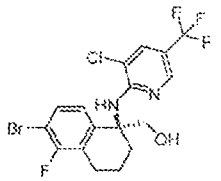
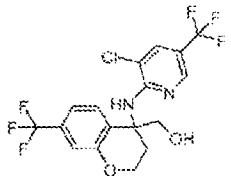


A una solución de (*S*)-(1-amino-5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol (Intermedio CL, 5,15 g, 21,27 mmol) en iPrOH (22 ml) se le añadió 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (4,80 g, 24,04 mmol) y DIPEA (7,43 ml, 42,5 mmol) a TA. La RM se trató con ultrasonidos y se agitó durante 10 min a TA y después se calentó en un microondas durante 80 min a 170 °C. La RM se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 2 veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 120 g de sílice RediSep, eluyente Heptano:EtOAc), obteniéndose el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 1,36 min; MS m/z $[M+H]^+$ 421,1 / 423,1; UPLC-MS 1.

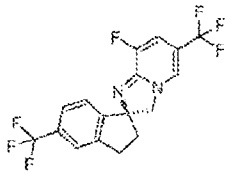
Los siguientes intermedios P1 y P2 se prepararon utilizando los métodos usados para preparar el Intermedio P.

Intermedio	Estructura	Datos característicos
P1		LC-MS: Rt = 1,43 min; MS

Intermedio	Estructura	Datos característicos
		m/z $[M+H]^+$ 453,1 / 455,1; UPLC-MS 1.
	(*S*)-(6-bromo-1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol	
P2		LC-MS: Rt = 1,96 min; MS m/z $[M+H]^+$ 427,2/ 429,2; UPLC-MS 5
	rac-(4-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-7-(trifluorometil)croman-4-il)metanol	

Intermedio Q: (*S*)-5',6-bis(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo][1,2-*a*]piridin-2,1'-inden]-8-ol

Etapa 1: (*S*)-8-fluoro-5',6-bis(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno]

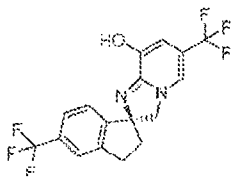


Se añadió SOCh (0,54 ml, 7,41 mmol) a una solución de (*S*)-(1-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol (Intermedio O2, 292 mg, 0,741 mmol) en tolueno (2 ml) a TA en un vial sellado. La RM se agitó y calentó a 80 °C durante 30 min, se enfrió, y después se diluyó con DCM. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado seguido de salmuera, separándola con un cartucho de separación de fases. La concentración de la capa orgánica proporcionó un aceite de color amarillo que se trituró con MeOH, se filtró y se secó, obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,80 (s, 1 H), 7,49 - 7,64 (m, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 4,23 - 4,51 (m, 2 H), 3,08 - 3,22 (m, 1 H), 2,91-3,08 (m, 1 H), 2,26 - 2,52 (m, 2 H).

LC-MS: Tr = 3,30 min; MS m/z $[M+H]^+$ 377,1; UPLC-MS 4.

Etapa 2: (*S*)-5',6-bis(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-inden]-8-ol

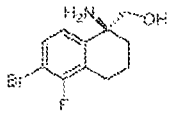


Se añadió hidruro de sodio (57 mg, 1,35 mmol) a una solución en agitación de 2-(metilsulfonil)etanol (57 mg, 459 µmol) en DMF (1,5 ml) enfriada con un baño de hielo. La RM se agitó durante 10 min a 0 °C antes de la adición de (*S*)-8-fluoro-5',6-bis(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-indeno] (Etapa 1 169 mg, 450 µmol). Después de agitar durante 90 min, la RM se volvió a enfriar a 0 °C y se prepararon y añadieron 0,3 equiv. adicionales de la solución de alcóxido de sodio en DMF. Después de otros 30 min a TA la RM se vertió en NH_4Cl acuoso saturado, se extrajo 2 veces con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera,

y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho 10 g SiO_2 SNAP, eluyente DCM:MeOH 100:0 a 90: 10), obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color gris.

LC-MS: Tr = 0,78 min; MS m/z $[M+H]^+$ 375,1; UPLC-MS 1.

Intermedio R: Clorhidrato de (*S*)-(1-amino-6-bromo-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol



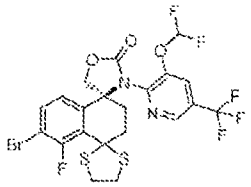
Se suspendió ácido (*S*)-1-Amino-6-bromo-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxílico (5 g, 15,3 mmol) en THF (10 ml) en atmósfera de Ar y se enfrió a 0 °C. A la RM se le añadió gota a gota complejo de borano y THF en THF (1M, 100 ml, 100 mmol) a lo largo de 30 min. La RM se agitó a TA durante 18 horas, después se inactivó cuidadosamente con MeOH y se evaporó, coevaporando 3 veces más con MeOH. El residuo se diluyó con MeOH y se añadió solución de HCl 2 M en Et_2O (10 ml, 20 mmol). Se añadió Et_2O adicional hasta que se formó un precipitado, y la RM se agitó a TA durante 30 min. El sólido se recogió por filtración y se secó, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 3H), 7,65 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 5,79 (t, 1H), 3,65 (d, 2H), 2,85 - 2,73 (m, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 2,22 (dd, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 0,57 min; MS m/z $[M+H]^+$ 274,1 / 276,1; UPLC-MS 1.

Intermedio S: (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-diespiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolano]

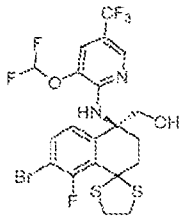
Etapa 1: (*S*)-6'-bromo-3-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-5'-fluoro-2',3'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolan]-2-ona



Una mezcla de (,S)-6'-bromo-5'-fluoro-2',3'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolan]-2-ona (Intermedio T, 795 mg, 1,96 mmol), 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 963 mg, 3,85 mmol), yoduro de cobre(I) (235 mg, 1,23 mmol) y carbonato de cesio (1,28 g, 3,91 mmol) en DMF (13 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 2,5 h en atmósfera de Ar. Se añadieron 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 198 mg, 0,8 mmol) y yoduro de cobre(I) (50 mg, 260 µmol) adicionales y se continuó calentando a 120 °C durante 2 h más. Este procedimiento se repitió con 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 198 mg, 0,8 mmol) y yoduro de cobre(I) (50 mg, 260 µmol). La RM enfriada se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 120 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 85:15). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino.

LC-MS: Tr = 1,36 min; MS m/z $[M+H]^+$ 600,8 / 603,0; UPLC-MS 1.

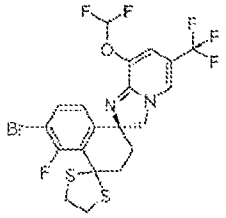
Etapa 2: (*S*)-(7'-bromo-4'-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-8'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*-espiro[[1,3]ditiolano-2,1'-naftalen]-4'-il)metanol



Se añadió NaOH acuoso (2M, 11 ml, 22 mmol) a (S)-6'-bromo-3-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-5'-fluoro-2',3'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolan]-2-ona (Etapa 1, 1,8 g, 2,84 mmol) suspendida en EtOH (15 ml) y la RM se agitó a 80 °C durante 135 min. La RM se diluyó con agua y se extrajo 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino que se usó directamente para la siguiente etapa.

LC-MS: Tr = 1,37 min; MS m/z $[M+H]^+$ 575,0 / 577,0; UPLC-MS 1.

Etapa 3: (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-diespiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolano]

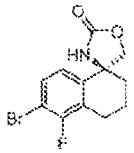


Se añadió SOCh (0,35 ml, 4,8 mmol) gota a gota a una solución de (S)-(7'-bromo-4'-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-8'-fluoro-3',4'-dihidro-2*H*-espiro[[1,3]ditiolano-2,1'-naftalen]-4'-il)metanol (Etapa 2, 1,6 g, 2,59 mmol) en tolueno (15 ml) y la RM se calentó a 80 °C durante 1 h en atmósfera de Ar. La RM se inactivó con $NaHCO_3$ ac. saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 120 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 75:25). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS: Tr = 0,96 min; MS m/z $[M+H]^+$ 557,0 / 559,1; UPLC-MS 1.

Intermedio T: (*S*)-6'-bromo-5'-fluoro-2',3'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,1'-naftaleno-4',2''-[1,3] ditiolan]-2-ona

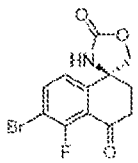
Etapa 1: (*S*)-6-bromo-5-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-espiro[naftalen-1,4'-oxazolidin]-2'-ona



Se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (1,06 g, 3,57 mmol) en DCM (50 ml) a una solución de (*S*)-(1-amino-6-bromo-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (Intermedio R, 2,5 g, 8,94 mmol) y Et_3N (2,62 ml, 18,77 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C y se agitó durante 45 min a TA. La RM se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y DCM. La RM se agitó durante 20 min a TA, se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (separador de fases) y se concentraron, obteniéndose el compuesto del título que se usó directamente para la etapa siguiente.

LC-MS: Tr = 0,96 min; MS m/z $[M+H]^+$ 300,1 / 302,1; UPLC-MS 1.

Etapa 2: (*S*)-6-bromo-5-fluoro-2*H*-espiro[naftalen-1,4'-oxazolidin]-2',4(3*H*)-diona

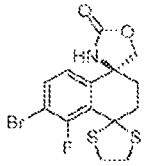


Se añadió nitrato de hierro(III) nonahidratado (662 mg, 1,61 mmol) a una solución de (*S*)-6-bromo-5-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-espiro[naftalen-1,4'-oxazolidin]-2'-ona (Etapa 1, 2,51 g, 8,03 mmol) y *N*-hidroxiftalimida (0,327 g, 2,01 mmol) en AcCN (50 ml) y la RM se agitó a 35 °C durante 18 h en una atmósfera de O_2. La RM se extrajo con DCM, las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (separador de fases) y se concentraron. El residuo

se trituró con DCM y el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la filtración. Se pudo obtener material adicional mediante la purificación del licor madre mediante cromatografía en fase normal (gel de sílice: c-hexano:EtOAc 100:0 a 50:50), obteniéndose el compuesto del título después de la trituración con DCM.

LC-MS: Tr = 0, 69 min; ausencia de una señal iónica molecular significativa; UPLC-MS 1.

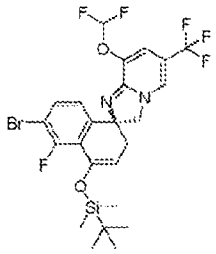
Etapa 3: (*S*)-6'-bromo-5'-fluoro-2',3'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolan]-2-ona



A una solución de (*S*)-6-bromo-5-fluoro-2*H*-espiro[naftaleno-1,4'-oxazolidin]-2',4(3*H*)-diona (etapa 2, 1,5 g, 4,78 mmol) y etano-1,2-ditiol (803 µl, 9,55 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota eterato de trifluoruro de boro (303 µl, 2,39 mmol) y la RM se agitó a TA durante 18 h. La RM se vertió en NaOH acuoso (1 N, 100 ml), se extrajo DCM, se secó (separador de fases) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 50:50), obteniéndose el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 0,98 min; ausencia de una señal iónica molecular significativa; UPLC-MS 1.

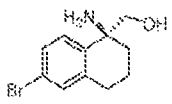
Intermedio U: (*S*)-6'-bromo-4'-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (90 µl, 381 µmol) a (S)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona (Ejemplo 8, 121 mg, 249 µmol) y trietilamina (173 µl, 1,25 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C en atmósfera de Ar. La RM se agitó a 0 °C durante 10 min y después a TA durante 20 min, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 75:25). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron y se secaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS: Tr = 1,38 min; MS m/z $[M+H]^+$ 595,1 / 597,1; UPLC-MS 1.

Intermedio V: (*S*)-(1-amino-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol



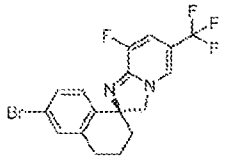
El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio M, Etapa 7 reemplazando el ácido 7-amino-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[c]piridin-7-carboxílico (Intermedio M, etapa 6) con ácido *rac*-1-amino-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (Intermedio AU8). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral: (instrumento: Sistema Gilson Trilution HPLC prep; columna: Chiralpak ID 5 µm, 3 × 25 cm, 25 °C; eluyente: Heptano: TBME : EtOH 80:10:10 + Et_2NH al 0,05 %; caudal: 10 ml / min; detección: 230 nm), obteniéndose el compuesto del título como el primer pico en eluir, Tr = 8,82 min; C-HPLC 7.

LC-MS: Tr = 0,56 min; MS m/z $[M+H]^+$ 256,1 / 258,1; UPLC-MS 1.

HPLC quiral: Tr = 8,82 min; con (R)-(1-amino-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol como el segundo pico en eluir, Tr = 11,87 min; C-HPLC 7.

Intermedio W: (*S*)-6'-bromo-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-8-ol

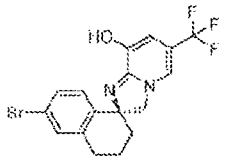
Etapa 1: (*S*)-6'-bromo-8-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



Se añadió SOCh (74 µl, 1,01 mmol) (6-bromo-1-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (Intermedio O3, 330 mg, 779 µmol) en tolueno (2,5 ml) en atmósfera de argón. La RM se calentó a 80 °C durante 75 min. La RM se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 70:30). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron y se secaron, obteniéndose el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 0,79 min; MS m/z $[M+H]^+$ 401,2 / 403,2; UPLC-MS 1.

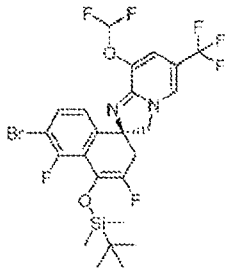
Etapa 2: (*S*)-6'-bromo-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-8-ol



Se añadió NaH (dispersión al 55 % en aceite mineral, 98 mg, 2,24 mmol) a 2-(metilsulfonil)etanol (122 mg, 972 µmol) en DMF (1,5 ml) a TA en atmósfera de Ar. La RM se enfrió a 0 °C, se agitó a 0 °C durante 15 min y se añadió una solución de (*S*)-6'-bromo-8-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno] (Etapa 1, 300 mg, 748 µmol) en DMF (4,5 ml). La RM se agitó a TA durante 30 min, después se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaiSOr y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

LC-MS: Tr = 0,83 min; MS m/z $[M+H]^+$ 399,1 / 401,1; UPLC-MS 1.

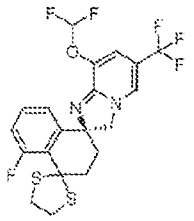
Intermedio X: (*S*)-6'-bromo-4'-((terc-butildimetilsilil)oxi)-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]



El compuesto del título se preparó en analogía al método descrito para el intermedio U reemplazando la (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3*H*)-ona (Ejemplo 8) con (1'*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona (Ejemplos 9 como una mezcla diastereomérica). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 80:20), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS: Tr = 1,49 min; MS m/z $[M+H]^+$ 613,0 / 614,9; UPLC-MS 1.

Intermedio Y: (S)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3H-diespiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolano]



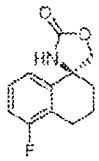
El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio S reemplazando (*S*)-6'-bromo-5'-fluoro-2',3'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolan]-2-ona (Intermedio T) con (*S*)-5'-fluoro-2',3'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolan]-2-ona (Intermedio Z). El producto en bruto se utilizó sin purificación en la etapa siguiente.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (s, 1H), 7,51 - 7,23 (m, 2H), 7,07 (c, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 3H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 2,47 (dd, 1H), 2,32 (dd, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 0,84 min; MS m/z $[M+H]^+$ 479,0; UPLC-MS 1.

Intermedio Z: (*S*)-5'-fluoro-2',3'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolan]-2-ona

Etapa 1: (*S*)-5-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-espiro[naftalen-1,4'-oxazolidin]-2'-ona

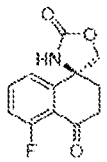


A una solución de (*S*)-(1-amino-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (Intermedio AA, 1,08 g, 5,53 mmol) y Et_3N (1,62 ml, 11,6 mmol) en DCM (30 ml) a 0 - 5 °C se le añadió gota a gota una solución de trifosgeno (0,66 g, 2,21 mmol) en DCM (30 ml). La solución de color amarillo se agitó a TA durante 30 min. La RM se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 2 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 2,70-2,57 (m, 2H), 2,02-1,72 (m, 4H).

LC-MS: Tr = 0,81 min; MS m/z $[M+NHa]^+$ 239,2; UPLC-MS 1.

Etapa 2: (*S*)-5-fluoro-2*H*-espiro[naftalen-1,4'-oxazolidin]-2',4(3*H*)-diona

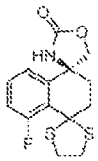


Se pusieron (*S*)-5-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-espiro[naftalen-1,4'-oxazolidin]-2'-ona (500 mg, 2,26 mmol), *N*-hidroxiftalimida (92 mg, 0,56 mmol) y nitrato de hierro(III) nonahidratado (186 mg, 0,45 mmol) en un vial para microondas. Se añadió CH_3CN (14 ml) y la mezcla se purgó con O_2. Se tapó el vial y se llenó un globo con O_2 conectado al vial a través de una aguja. La RM se agitó en atmósfera de O_2 a 35 °C durante 16 h. Después se filtró la RM a través de un lecho de Celite, se lavó con EtOAc y MeOH y se evaporó el filtrado. La mezcla en bruto se suspendió en CH_2Cl_2 y se filtró, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,31-2,27 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 0,53 min; MS m/z $[M-H]^-$ 234,2; UPLC-MS 1.

Etapa 3: (*S*)-5'-fluoro-2',3'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolan]-2-ona

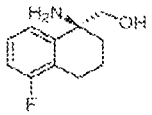


El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio T reemplazando el (S)-(1-amino-6-bromo-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (Intermedio R) con (*S*)-(1-arnino-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol (Intermedio AA). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 80 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 40:60), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (s, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 3,53 (dd, 2H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 2H), 2,11 (t, 2H).

LC-MS: Tr = 0,87 min; MS m/z $[M+H]^+$ 312,0; UPLC-MS 1.

Intermedio AA: (*S*)-(1-amino-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol



El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio M, etapa 7 reemplazando el ácido 7-amino-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[c]piridin-7-carboxílico (Intermedio M, etapa 6) con ácido *rac*-1-amino-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalene-1-carboxílico (Intermedio AU9). Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral: (instrumento: Sepiatec SFC 100; columna: Lux i-Cel 5; 5 µm, 250 × 30 mm, 40 °C; eluyente: CO_2/MeOH 80:20 +$iPrNH_2$ al 1 %; caudal: 80 ml/min; detección: 260 nm; volumen de inyección: 4 ml de etanol (300 mg/inyección)), obteniéndose el compuesto del título como el primer pico en eluir, en forma de un sólido de color beige.

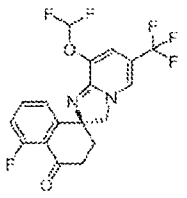
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 (d, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,79 (s a, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,29 (d, 1H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,13-1,98 (m, 3H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,48 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 0,45 min; MS m/z $[M+H]^+$ 196,1; UPLC-MS 1.

HPLC quiral: Tr = 7,45 min; con (*R*)-(1-amino-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol eluyendo como el segundo pico, Tr = 8,79 min; C-HPLC 47.

Intermedio AB: (*S*)-4'-((terc-butildimetilsilil)oxi)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]

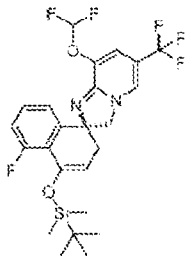
Etapa 1: (*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona



(*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-diespiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolano] (Intermedio Y, 4,27 g, 8,03 mmol) en acetona (120 ml) y agua (12 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió NBS (11,4 g, 64,3 mmol). Tras agitar a 0 °C durante 5 min, se añadió tiosulfato sódico acuoso saturado a la RM. La RM se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 120 g de SiO_2; eluyente DCM:MeOH 100:0 a 94:6). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 0,59 min; MS m/z $[M+H]^+$ 403,0; UPLC-MS 1.

Etapa 2: (*S*)-4'-((terc-butildimetilsilil)oxi)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]

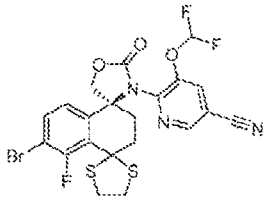


El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio U reemplazando la (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona (Ejemplo 8) por (*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona (Etapa 1). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 120 g de SiO_2, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 75:25), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS: Tr = 1,21 min; MS m/z $[M+H]^+$ 517,1; UPLC-MS 1.

Intermedios AC y AD: (2*S*,4'*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-4'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo y (2*S*,4'*R*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-4'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo

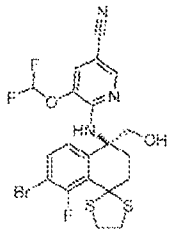
Etapa 1: (*S*)-6-(6'-bromo-5'-fluoro-2-oxo-2',3'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolan]-3-il)-5-(difluorometoxi)nicotinonitrilo



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Intermedio S, etapa 1, sustituyendo la 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A) por 6-cloro-5-(difluorometoxi)nicotinonitrilo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 80 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco.

LC-MS: Tr = 1,24 min; MS m/z $[M+H]^+$ 558,1 / 559,9; UPLC-MS 1.

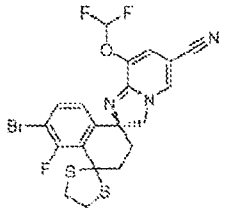
Etapa 2: (*S*)-6-((7'-bromo-8'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3',4'-dihidro-2'*H*-espiro[[1,3]ditiolano-2,1'-naftalen]-4'-il)amino)-5-(difluorometoxi)nicotinonitrilo



Se suspendieron (*S*)-6-(6'-bromo-5'-fluoro-2-oxo-2',3'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolan]-3-il)-5-(difluorometoxi)nicotinonitrilo (Etapa 1, 1,57 g, 2,53 mmol) y carbonato de cesio (495 mg, 1,52 mmol) en MeOH (16 ml) en atmósfera de Ar. La RM se agitó a 80 °C durante 35 min, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se secaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco.

LC-MS: Tr = 1,22 min; MS m/z $[M+H]^+$ 532,0 / 534,0; UPLC-MS 1.

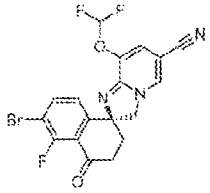
Etapa 3: (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-2',3'-dihidro-3*H*-diespiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolano]-6-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio S, Etapa 3 reemplazando (*S*)-(7'-bromo-4'-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-8'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*-espiro[[1,3]ditiolano-2,1'-naftalen]-4'-il)metanol (Intermedio S, Etapa 2) con (*S*)-6-((7'-bromo-8'-fluoro-4'-(hidroximetil)-3',4'-dihidro-2'*H*-espiro[[1,3]ditiolano-2,1'-naftalen]-4'-il)amino)-5-(difluorometoxi)nicotinonitrilo (Intermedios AC y AD, Etapa 2). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,46 - 6,99 (m, 3H), 4,31 (dd, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 1H), 3,57 (d, 2H), 3,40 (s, 1H), 2,35 (d, 2H), 2,03 (d, 2H). LC-MS: Rt = 0,93 min; MS m/z $[M+H]^+$ 514,0 / 516,0; UPLC-MS 1.

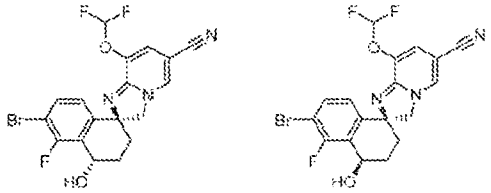
Etapa 4: (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-4'-oxo-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno] -6-carbonitrilo



Se añadió agua (2,5 ml) a (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-2',3'-dihidro-3*H*-diespiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolano]-6-carbonitrilo (etapa 3, 867 mg, 1,65 mmol) en acetona (25 ml) enfriado con un baño de agua. Se añadió NBS (2,94 g, 16,5 mmol) y la RM se agitó a 0 °C durante 5 min. La reacción se inactivó con tiosulfato sódico acuoso saturado, se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante SFC (SFC 1) y las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 0,72 min, pico ancho; MS m/z $[M+H]^+$ 438,0 / 440,0; UPLC-MS 1.

Etapa 5: (2*S*,4'*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-4'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo y (2*S*,4'*R*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-4'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno] -6-carbonitrilo



Se añadió tetrahidroborato de sodio (20,3 mg, 514 µmol) a (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-4'-oxo-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo (Etapa 4, 256 mg, 467 µmol) suspendido en EtOH (5 ml) enfriado a 0°C en atmósfera de Ar. La RM se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc.

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2; eluyente

DCM:MeOH 100:0 a 95:5) seguida de SFC (SFC 1), obteniéndose los compuestos del título en forma de una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros se separaron mediante SFC quiral (Sistema Waters SFC100 prep, columna: Chiralpak IG, 5 µm, 250 × 30 mm; eluyente: CO_2: MeOH + NH_3 al 0,1 % 65:35; temperatura: 23 °C; caudal: 80 ml/min), obteniéndose (1',S)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-4'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo (estereoquímica del alcohol no asignada) como el primer pico en eluir, Tr 1,03 min.

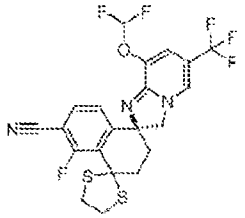
LC-MS: Tr = 0,59 min; MS m/z $[M+H]^+$ 440,0 / 442,0; UPLC-MS 1.

Se obtuvo (1'*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-4'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo (estereoquímica del alcohol no asignada) como el segundo pico en eluir, Tr 2,01 min.

LC-MS: Tr = 0,59 min; MS m/z $[M+H]^+$ 440,1 / 442,1; UPLC-MS 1.

Intermedios AE y AF: (1'*S*,4'*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-4'-hidroxi-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo y (1'*S*,4'*R*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-4'-hidroxi-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo

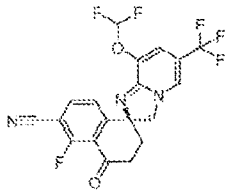
Etapa 1: (*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-diespiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolano]-6'-carbonitrilo



Una mezcla de (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-diespiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolano] (Intermedio S, 150 mg, 223 µmol), XPhos Pd G3 (18,91 mg, 22 µmol), XPhos (21,73 mg, 45 µmol), ferricianuro potásico trihidratado (47,2 mg, 112 µmol) y KOAc (3,29 mg, 34 µmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 1,5 h en un microondas a 100 °C. La RM se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó y se concentró. El residuo se recogió en DCM (5 ml) y se añadió SiliaMetS®Thiol (66 µmol, 48 mg), la mezcla se agitó durante 0,5 h, después se filtró, se lavó con DCM, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal (gel de sílice: eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 0,90 min; MS m/z $[M+H]^+$ 504,3; UPLC-MS 1.

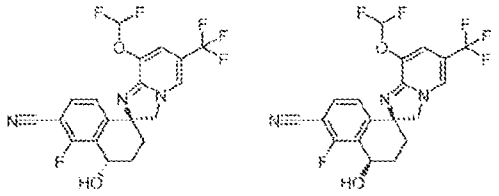
Etapa 2: (*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-4'-oxo-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H,3H-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo



A una solución de *N*-yodosuccinimida (168 mg, 0,747 mmol) en DCM (1,5 ml), enfriada con un baño de nieve carbónica/acetona, se le añadió gota a gota hidrofluoruro de piridina (70 %, 93 µl, 0,747 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución de (*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-diespiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolano]-6'-carbonitrilo (etapa 1, 100 mg, 0,187 mmol) en DCM (1 ml). La RM se agitó durante 1 h a - 70 °C, y después se vertió en una solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) enfriado con un baño de hielo. Se añadió una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ (10 %, 50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM, se secaron las capas orgánicas pasándolas por un cartucho de separación de fases y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (RP-HPLC 3), obteniéndose (*S*)-8-(difluorometoxi)-4',4',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo (Ejemplo 15) seguido del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS: Tr = 2,67 min; MS m/z $[M+H]^+$ 428,3; UPLC-MS 4.

Etapa 3: (1'*S*,4'*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-4'-hidroxi-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo y (1'*S*,4'*R*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-4'-hidroxi-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo



Los compuestos del título se prepararon mediante un método similar al de los Intermedios AC y AD reemplazando el (*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-4'-oxo-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo (Intermedio AC y AD, Etapa 1) con (*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-4'-oxo-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo (Intermedios AE y AF, etapa 2). Los diastereómeros se separaron mediante SFC (SFC 1), obteniéndose el primer diastereómero en eluir, Tr 6,65 min.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,50 - 7,09 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,16 (d, 2H), 1,80 (d, 2H).

LC-MS: Tr = 0,62 min; MS m/z $[M+H]^+$ 430,2; UPLC-MS 1.

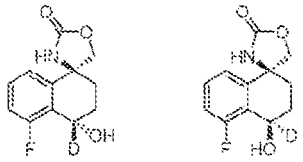
seguido del segundo diastereómero en eluir, Tr 8,51 min.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (t, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,46 (d, 1H), 4,90 (s, a, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 2,25 - 2,19 (m, 1H), 1,96 -1,80 (m, 2H), 1,76 - 1,72 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 0,63 min; MS m/z $[M+H]^+$ 430,2; UPLC-MS 1.

Intermedio AG: (*S*)-(1-amino-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il-4,4-d_2)metanol

Etapa 1: (1*S*,4*S*)-5-fluoro-4-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-espiro[naftalen-1,4'-oxazolidin]-2'-ona-4-*d* y (1*S*',4*R*)-5-fluoro-4-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-espiro[naftalen-1,4'-oxazolidin]-2'-ona-4-*d*

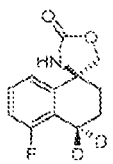


Una mezcla de (*S*)-5-fluoro-2*H*-espiro[naftalen-1,4'-oxazolidin]-2',4(3*H*)-diona (Intermedio Z etapa 2, 32 mg, 0,16 mmol) y $NaBD_4$ (Cambridge Isotope Laboratories, 99 % en átomos de D; 11,5 mg, 0,27 mmol) en MeOD (1,4 ml) se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo 3 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco como una mezcla de diastereómeros (relación 6:4).

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 0,6H), 8,22 (s, 0,4H), 7,42 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,24 (s, 0,4H), 5,17 (s, 0,6H), 4,51 (d, 0,6H), 4,37 (d, 0,4H), 4,34 (d, 0,6H), 3,94 (d, 0,4H), 2,24 (m, 1H), 2,02 (m, 0,6H), 1,85-1,74 (m, 2,4H).

LC-MS: Tr = 0,44 y 0,54 min; MS m/z $[M+NHa]^+$ 256,3; UPLC-MS 1.

Etapa 2: (*S*)-5-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-espiro[naftalen-1,4'-oxazolidin]-2'-ona-4,4-d_2



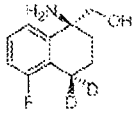
A una mezcla de (1*S*,4*S*)-5-fluoro-4-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-espiro[naftalen-1,4'-oxazolidin]-2'-ona-4-*d* y (1*S*,4*R*)-5-fluoro-4-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-espiro[naftalen-1,4'-oxazolidin]-2'-ona-4-*d* (Etapa 1,25 mg, 0,10 mmol) suspendida

en DCM (0,65 ml) enfriada a - 65 °C se le añadió EtsSiD (50 µl, 0,31 mmol) y $BF_3.Et_2O$ (27 µl, 0,21 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La RM se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 2 h. La RM se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 3 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,74 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 0,79 min; MS m/z $[M+NHa]^+$ 241,3; UPLC-MS 1.

Etapa 3: (*S*)-(1-amino-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il-4,4-d_2)metanol



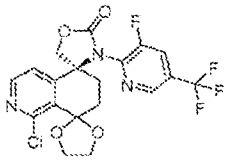
Una solución de (*S*)-5-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-espiro[naftalen-1,4'-oxazolidin]-2'-ona-4,4-d_2 (Etapa 2, 23 mg, 0,10 mmol) y NaOH (4N, 0,25 ml, 1,01 mmol) en etanol (0,4 ml) se agitó a 80 °C durante 15 h. La RM se vertió en agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación en la etapa siguiente.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 4,79 (t, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,29 (dd, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,97-1,76 (m, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,47 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 0,45 min; MS m/z $[M+H]^+$ 198,3; UPLC-MS 1.

Intermedio AH: (*S*)-1'-cloro-8,8',8'-trifluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3H,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]

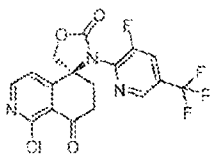
Etapa 1: (*S*)-1'-cloro-3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6',7'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,5'-isoquinolin-8',2''-[1,3]dioxolan]-2-ona



Una mezcla de (*S*)-1'-cloro-6',7'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,5'-isoquinolin-8',2''-[1,3]dioxolan]-2-ona (Intermedio AI, 500 mg, 1,57 mmol), 2-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (494 mg, 2,35 mmol), CuBr (112 mg, 0,784 mmol), Cs_2CO_3 (1,02 g, 3,13 mmol) y DMF (15 ml) se calentó durante 1,5 h a 130 °C en atmósfera de argón en un recipiente de reacción sellado. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado a la RM enfriada, que se extrajo 2 veces con EtOAc; las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 20:80), obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

LC-MS: Tr = 1,03 min; MS m/z $[M+H]^+$ 460,1 / 462,1; UPLC-MS 1.

Etapa 2: (*S*)-1-cloro-3'-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,7-dihidro-8*H*-espiro [isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2',8-diona

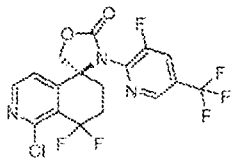


Una solución de (S)-1'-cloro-3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6',7'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,5'-isoquinolin-8',2''-[1,3]dioxolan]-2-ona (Etapa 1, 761 mg, 1,39 mmol) en THF (7,8 ml) y HCl acuoso 1 N (6,95 ml, 6,95 mmol) se calentó durante 18 h a 80 °C en un recipiente de reacción sellado. La RM enfriada se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrajo 3 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron haciéndolas pasar a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (gel de

sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 20:80), obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

LC-MS: Tr = 1,00 min; MS m/z $[M+H]^+$ 416,1 / 418,1; UPLC-MS 1.

Etapa 3: (*S*)-1-cloro-8,8-difluoro-3'-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-7,8-dihidro-6*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona

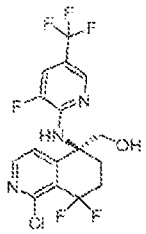


Se añadió DAST (1,49 ml, 11,24 mmol) a una solución de (*S*)-1-cloro-3'-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,7-dihidro-8*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2',8-diona

(Etapa 2, 492 mg, 1,12 mmol) en DCM (6 ml) a TA en atmósfera de argón, y la RM se calentó durante 2 días a 40 °C en un recipiente de reacción sellado. La RM enfriada se añadió lentamente a $NaHCO_3$ acuoso saturado, enfriado con un baño de hielo, PRECAUCIÓN: ESTA REACCIÓN ES EXOTÉRMICA La mezcla se extrajo 3 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron haciéndolas pasar a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 30:70), obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

LC-MS: Tr = 1,13 min; MS m/z $[M+H]^+$ 438,1 / 440,1; UPLC-MS 1.

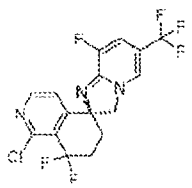
Etapa 4: (*S*)-(1-cloro-8,8-difluoro-5-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol



(*S*)-1-cloro-8,8-difluoro-3'-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-7,8-dihidro-6*H*-espiro[isoquinoline-5,4'-oxazolidin]-2'-ona (Etapa 3, 487,4 mg, 1,10 mmol) se suspendió en EtOH (9 ml) y se añadió NaOH acuoso (4M, 2,76 ml, 11,02 mmol) a TA. La RM se agitó durante 30 min a TA, después se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y DCM, se extrajo 3 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron pasándolas por un separador de fases y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LC-MS: Tr = 1,14 min; MS m/z $[M+H]^+$ 412,1 / 414,1; UPLC-MS 1.

Etapa 5: (*S*)-1'-cloro-8,8',8'-trifluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]



Se añadió SOCh (0,140 ml, 1,91 mmol) a una solución de (*S*)-(1-cloro-8,8-difluoro-5-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol (etapa 4, 458 mg, 957 µmol) en tolueno (7 ml) a TA. La RM se calentó durante 20 min a 80 °C, se enfrió, se añadió MeOH y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM que contenía MeOH al 1-2 % y se repartió con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, la fase acuosa se extrajo 2 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron haciéndolas pasar a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal

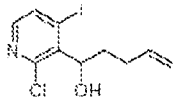
(gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 40:60), obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,35 (c, 2H), 2,71 - 2,28 (m, 2H), 2,21 - 1,98 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 3,03 min; MS m/z $[M+H]^+$ 394,3 / 396,3; UPLC-MS 4.

Intermedio AI: (*S*)-1'-cloro-6',7'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,5'-isoquinolin-8',2''-[1,3] dioxolan]-2-ona

Etapa 1: *rac*-1-(2-cloro-4-yodopiridin-3-il)pent-4-en-1-ol



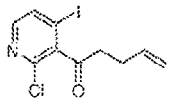
Se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-4-yodopiridina (38 g, 157 mmol) en THF (140 ml) a una solución de LDA en THF [preparada por adición de n-butillitio (2,5M, 79 ml, 196 mmol) a una solución de diisopropilamina (28,0 ml, 196 mmol) en THF (90 ml) manteniendo la temperatura interna por debajo de 0 °C], bajo presión positiva de argón, y se enfrió con un baño de acetona con nieve carbónica para mantener la temperatura interna por debajo de -75 °C. Después de agitar la RM durante 30 min por debajo de -75 °C, se añadió una solución de pent-4-enal (23,47 ml, 238 mmol) en THF (40 ml) durante 30 min, la RM se calentó entonces a 0 °C con un baño de hielo, y se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadieron $NaHCO_3$ acuoso saturado (250 ml) y agua (11 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (1x 300 ml, 1x 200 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal (2 columnas de 220 g de gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite transparente de color pardo.

LC-MS: Tr = 0,97 min; MS m/z $[M+H]^+$ 324,1 / 326,1; UPLC-MS 1.

El intermedio AI, etapa 1 también puede sintetizarse mediante la siguiente ruta alternativa:

Se añadió una solución de bromuro de but-3-en-1-ilmagnesio en THF (0,5 M, 1 l) a una mezcla de LiCl (21,7 g, 508 mmol) y ZnCh (71,4 g, 508 mmol), en THF (80 ml) enfriado con un baño de hielo, bajo presión positiva de N_2, a una velocidad tal que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 15 °C. La RM se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió una solución de 2-cloro-4-yodonicotinaldehído (27,0 g, 100 mmol,) en THF (80 ml) y se dejó agitar la RM a temperatura ambiente durante 2 h. La RM se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente tartrato sódico acuoso saturado tetrahidratado (240 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h, después se filtró y la torta filtrada se lavó con EtOAc (300 ml). El filtrado bifásico se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título.

Etapa 2: 1-(2-cloro-4-yodopiridin-3-il)pent-4-en-1-ona



A una solución en agitación de *rac*-1(2-cloro-4-yodopiridin-3-il)pent-4-en-1-ol (Etapa 1, 32,0 g, 94 mmol) en DCM (400 ml) se le añadió reactivo de peryodinano de Dess-Martin en porciones (47,8 g, 113 mmol) durante 30 min, ligeramente exotérmico, y la RM se calentó hasta 35 °C. La RM se agitó a TA durante 1,5 h antes de añadir $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado y continuar la agitación durante 0,5 h a TA.

La mezcla se extrajo 3 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron pasándolas por un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se adsorbió sobre Isolute y se purificó por cromatografía en fase normal (2 columnas de 120 g de SiO_2, eluyente hexano:EtOAc de 0-15 %), obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

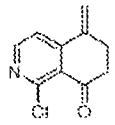
LC-MS: Tr = 1,12 min; MS m/z $[M+H]^+$ 321,9 / 323,9; UPLC-MS 1.

El intermedio AI, etapa 2 también puede sintetizarse mediante la siguiente ruta alternativa:

Se añadió $PhI(OAc)_2$ (4,45 g, 13,8 mmol, 1,95 equiv.) a una mezcla de 1-(2-cloro-4-yodopiridin-3-il)pent-4-en-1-ol (Etapa 1, 2,7 g, 7,1 mmol) y TEMPO (0,28 g, 1,8 mmol) en DCM (25 ml) enfriado con un baño de hielo. La mezcla

se agitó a TA durante 1 h, y se añadió agua (50 ml), seguido de Na_2SO_3 (1,5 g). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

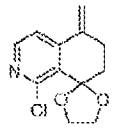
Etapa 3: 1-cloro-5-metilen-6,7-dihidroisoquinolin-8(5*H*)-ona



Una mezcla de 1-(2-cloro-4-yodopiridin-3-il)pent-4-en-1-ona (Etapa 2, 34,7 g, 106 mmol), Ag_2CO_3 (21,98 g, 79 mmol), P(2-furil)$_3$ (3,76 g, 15,86 mmol), Pd(OAc)$_2$ (1,80 g, 7,93 mmol) y AcCN (563 ml) se calentó a 55 - 60 °C durante 3,5 h en una atmósfera de argón. La RM se filtró con ayuda de filtro Hyflo, se lavó con acetonitrilo y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (2 columnas de 220 g de gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 10:90 a 45:55), las fracciones que contenían producto se combinaron, evaporaron y trituraron con heptano:EtOAc 60:40, obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

LC-MS: Tr = 0,78 min; MS m/z $[M+H]^+$ 194,0 / 196,0; UPLC-MS 1.

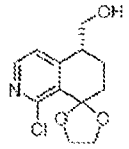
Etapa 4: 1-cloro-5-metilen-6,7-dihidro-5*H*-espiro[isoquinolin-8,2'-[1,3]dioxolano]



Una mezcla de 1-cloro-5-metilen-6,7-dihidroisoquinolin-8(5*H*)-ona (Etapa 3, 16 g, 79 mmol), HC(OEt)$_3$ (39,2 ml, 236 mmol), ácido *para*-toluenosulfónico (2,70 g, 15,70 mmol) y etilenglicol (88 ml, 1570 mmol) se calentó a 60 °C durante 1,5 h en una atmósfera de argón. La RM se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado, la capa acuosa se extrajo 2 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron pasándolas por un separador de fases y se concentraron. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en fase normal (2 columnas de 220 g de gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 0: 100 a 40:60) dio el compuesto del título n forma de un aceite transparente de color amarillo pálido.

LC-MS: Tr = 3,71 min; MS m/z $[M+H]^+$ 238,2 / 240,2; UPLC-MS 4.

Etapa 5: (*R*)-(1-cloro-6,7-dihidro-5*H*-espiro[isoquinolin-8,2'-[1,3]dioxolan]-5-il)metanol

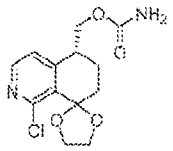


Se añadió gota a gota una solución de 9-BBN en THF (0,5 M, 616 ml, 308 mmol) a una solución de 1-cloro-5-metileno-6,7-dihidro-5H-espiro[isoquinolin-8,2'-[1,3]dioxolano] (Etapa 4, 37 g, 154 mmol) en THF (118 ml) enfriado con un baño de hielo en atmósfera de argón. La RM se agitó durante 1 h a 0 °C, 30 min a TA, 2 h a 50 °C y, a continuación, durante 18 h a TA. A continuación, la RM se enfrió con un baño de hielo y se añadió NaOH acuoso (4N, 193 ml, 771 mmol) seguido de la adición gota a gota de peróxido de hidrógeno acuoso (30%, 79 ml, 771 mmol), PRECAUCIÓN: REACCIÓN EXOTÉRMICA. La RM se agitó durante 30 min a TA, se diluyó con salmuera, se extrajo 2 veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron 2 veces con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 % (prueba de peróxido negativa para la capa orgánica), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (gel de sílice, columna de 330 g, eluyente DCM:EtOH 98:2 a 90:10), las fracciones que contenían producto se evaporaron y se trituraron con éter dietílico que contenía un 2 % de DCM, obteniéndose el producto racémico en forma de un polvo de color blanco. Se obtuvo más producto racémico por purificación cromatográfica en fase normal del filtrado (gel de sílice, columna de 330 g, eluyente DCM:EtOH 98:2 a 90:10). Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral: (instrumento: SFC preparativa Thar 350; columna: Chiralpak AD 10 µm, 300 × 50 mm 38 °C; eluyente: CO_2: MeOH con NH_4OH al 0,1 % 80:20; caudal: 200 ml / min; detección: 254 nm), obteniéndose el compuesto del título como el segundo pico en eluir predominante.

LC-MS: Tr = 2,02 min; MS m/z $[M+H]^+$ 256,3 / 258,3; UPLC-MS 4.

SFC quiral: Tr = 3,45 min; con (*S*)-(1-cloro-6,7-dihidro-5*H*-espiro[isoquinolin-8,2'-[1,3]dioxolan]-5-il)metanol como primer pico en eluir, Tr = 3,78 min; C-SFC 8.

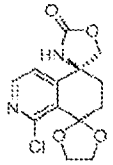
Etapa 6: (*R*)-(1-cloro-6,7-dihidro-5H-espiro[isoquinolin-8,2'-[1,3]dioxolan]-5-il)carbamato de metilo



Se añadió lentamente isocianato de tricloroacetilo (9,28 ml, 78 mmol) a una solución de (R)-(1-cloro-6,7-dihidro-5*H*-espiro[isoquinolin-8,2'-[1,3]dioxolan]-5-il)metanol (Etapa 5, 16,76 g, 64,9 mmol) en DCE (300 ml) enfriado con un baño de hielo, en atmósfera de argón. Tras agitar 30 min a 0 °C, se añadió K_2CO_3 (897 mg, 6,49 mmol) seguido de MeOH (300 ml) y la RM se agitó durante una noche a TA. La RM se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado, la mezcla se extrajo 2 veces con DCM. Al reposar se formó un precipitado en los extractos orgánicos que se recogió por filtración y se secó, obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. Se obtuvo producto adicional tras secar el filtrado sobre sulfato sódico, evaporar y triturar con éter dietílico.

LC-MS: Tr = 2,26 min; MS m/z $[M+H]^+$ 299,3 / 301,3; UPLC-MS 4.

Etapa 7: (*S*)-1'-cloro-6',7'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,5'-isoquinolin-8',2''-[1,3]dioxolan]-2-ona

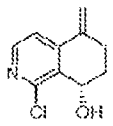


Se calentó una mezcla de (*R*)-(1-cloro-6,7-dihidro-SH-espiro[isoquinolin-8,2'-[1,3]dioxolan]-5-il)carbamato de metilo (Etapa 6, 4,0 g, 13,26 mmol), diacetoxiyodobenceno (6,10 g, 18,56 mmol), MgO (1,29 g, 30,5 mmol) y $Rh_2(esp)_2$ (262 mg, 331 µmol) en DCM (133 ml) a 45 °C durante 21 h en un tubo de presión Ace, en una atmósfera de argón. Se añadieron más diacetoxiyodobenceno (1,28 g, 3,98 mmol), MgO (267 mg, 6,63 mmol) y $Rh_2(esp)_2$ (50 mg, 66 µmol) a la RM, se enjuagó el recipiente con argón y se calentó durante 21 horas más a 45 °C. La RM enfriada se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado, la mezcla se extrajo 3 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en fase normal (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 0:100) dio el compuesto del título en forma de un polvo de color beige.

LC-MS: Tr = 0,57 min; MS m/z $[M+H]^+$ 297,3 / 299,3; UPLC-MS 1.

El intermedio AI también puede sintetizarse mediante la siguiente ruta alternativa:

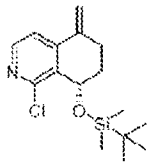
Etapa 1A: (*S*)-1-cloro-5-metilen-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol



Se añadió gota a gota una solución de RuCl(p-cimeno)[(S,S)-Ts-DPEN] (371 mg, 583 µmol) en DCM (20 ml) a una solución de 1-cloro-5-metilen-6,7-dihidroisoquinolin-8(5*H*)-ona (Etapa 3, 8,0 g, 38,8 mmol) en DCM (100 ml) bajo presión positiva de argón. La RM se enfrió con un baño de hielo y se añadió gota a gota ácido fórmico (4,47 ml, 117 mmol). Tras agitar 2 h a 5 °C y 18 h a TA, la RM se repartió entre DCM (200 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml), se extrajo 2 veces con DCM (50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron pasándolas por un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (columna de 120 g de SiO_2, eluyente hexano:EtOAc 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

LC-MS: Tr = 0,70 min; MS m/z $[M+H]^+$ 196,1 / 198,1; UPLC-MS 1.

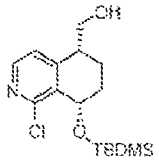
Etapa 2A: (*S*)-8-((*terc*-butildimetilslilil)oxi)-1-cloro-5-metilen-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina



Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (9,31 g, 61,8 mmol) a una solución de (*S*)-1-cloro-5-metilen-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol (Etapa 1A, 8,95 g, 41,2 mmol) e imidazol (4,48 g, 65,9 mmol) en DCM (150 ml) a TA bajo presión positiva de argón. La RM se agitó 20 h a TA, 8 h a 40 °C y se mantuvo 66 h a TA, se diluyó con agua (150 ml), se extrajo 2 veces con DCM (30 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron y se evaporaron. El residuo se suspendió en éter dietílico (30 ml) y hexano (120 ml), se agitó durante 30 min a TA y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2, eluyente hexano:EtOAc 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

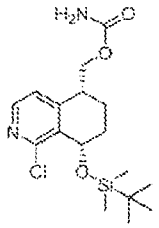
LC-MS: Tr = 1,59 min; MS m/z $[M+H]^+$ 310,2 / 312,1; UPLC-MS 1.

<u>Etapa 3A</u>: ((5*R*,8*S*)-8-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol



Se añadió gota a gota una solución de 9-borabiciclo[3.3.1]nonano en THF (0,5M, 167 ml, 84 mmol) a una solución de (*S*)-8-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-cloro-5-metilen-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina (Etapa 2A, 10,9 g, 33,4 mmol) en 1,2-DCE (100 ml) a TA bajo presión positiva de argón. La RM se agitó durante 4 h a 60 °C, se enfrió a 5 °C, y se añadieron NaOH acuoso (4M, 37,6 ml, 150 mmol) y H_2O_2 acuoso (30 %, 17,1 ml, 167 mmol), y se continuó agitando durante 30 min a TA. La RM se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrajo 2 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso, se secaron pasando por un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (columna de 220 g de SiOz, eluyente hexano:EtOAc 95:5 a 60:40), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: Tr = 1,31 min; MS m/z $[M+H]^+$ 328,1 / 320,1; UPLC-MS 1.

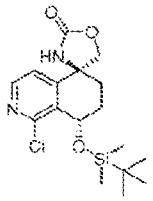
<u>Etapa 4A</u>: Carbamato de ((5*R*,8*S*)-8-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)metilo



Se añadió isocianato de tricloroacetilo (4,69 ml, 39,6 mmol) gota a gota a una solución de ((5R,8,S)-8-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol (Etapa 3A, 11,5 g, 33,0 mmol) en 1,2-DCE (150 ml) enfriado con un baño de hielo. La RM se agitó durante 2,5 h a 0 °C y se añadieron K_2CO_3 (0,46 g, 3,30 mmol) y MeOH (150 ml) y se continuó agitando a TA durante 16 h. La RM se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 ml) y DCM (150 ml), la capa acuosa se extrajo 2 veces con DCM (100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron pasándolas por un separador de fases y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco que se utilizó directamente sin más purificación.

LC-MS: Tr = 1,27 min; MS m/z $[M+H]^+$ 371,2 / 373,2; UPLC-MS 1.

<u>Etapa 5A</u>: (5*S*,8*S*)-8-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-cloro-7,8-dihidro-6*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona

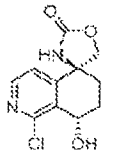


Una mezcla de ((5*R*,8*S*)-8-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)metilcarbamato (Etapa 4A, 14,0 g, 32,1 mmol), diacetoxiyodobenceno (14,76 g, 44,9 mmol), MgO (2,97 g, 73,8 mmol) y $Rh_2(esp)_2$ (487 mg, 642 µmol) en DCM (170 ml) se agitó a 45 °C durante 48 h bajo presión positiva de N_2. Se añadió $Rh_2(esp)_2$ adicional (122 mg, 160 µmol) y la RM se agitó durante 24 horas más a 45 °C. La RM se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado (150 ml) y DCM (100 ml), la capa acuosa se extrajo 2 veces con DCM (60 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron pasándolas por un cartucho de separación de fases y se evaporaron.

El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (columna de 120 g de SiO_2, eluyente hexano:EtOAc 90:10 a 50:50), obteniéndose el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 1,21 min; MS m/z $[M+H]^+$ 369,2 / 371,1; UPLC-MS 1.

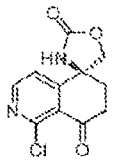
<u>Etapa 6A</u>: (5*S*,8*S*)-1-cloro-8-hidroxi-7,8-dihidro-6*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona



Se añadió una solución de fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF (1M, 30,0 ml, 30,0 mmol) a una solución de (5*S*,8*S*)-8-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-cloro-7,8-dihidro-6*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona (Etapa 5A, 9,72 g, 25,03 mmol) en THF (100 ml) enfriado con un baño de hielo. La RM se agitó durante 1 h a 0 °C y 16 h a TA, después se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (250 ml) y DCM (150 ml), la capa acuosa se extrajo 3 veces con DCM (150 ml) y 2 veces con EtOAc (100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron pasándolas por un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se trituró 2 veces con EtOAc y el sólido blanquecino se recogió por filtración, obteniéndose el compuesto del título, que se utilizó directamente sin más purificación.

LC-MS: Tr = 0,36 min; MS m/z $[M+H]^+$ 255,1 / 257,1; UPLC-MS 1.

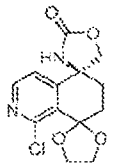
<u>Etapa 7A</u>: (*S*)-1-cloro-6,7-dihidro-8*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2',8-diona



Se añadió peryodinano de Dess-Martin (4,41 g, 10,41 mmol) a una suspensión de (5*S*,8*S*)-1-cloro-8-hidroxi-7,8-dihidro-6*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona (Etapa 6A, 5,3 g, 5,20 mmol) en DCM (80 ml) a TA y se agitó durante 1,5 h a TA. A continuación, se diluyó la RM con $Na_2S_2O_3$ acuoso (40 ml) y se agitó durante 30 min a TA, se extrajo 4x con una mezcla de DCM:MeOH 3:1, se secaron las capas orgánicas combinadas pasándolas por un separador de fases y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 80:20 a 0:100). Las fracciones que contenían producto se combinaron, evaporaron y agitaron con una mezcla de DCM/ heptano durante 20 min a TA. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

LC-MS: Tr = 0,48 min; MS m/z $[M-H]^-$ 251,0 / 253,0; UPLC-MS 1.

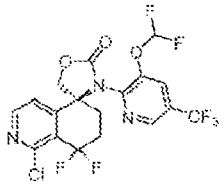
<u>Etapa 8A</u>: (*S*)-1'-cloro-6',7'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,5'-isoquinolin-8',2''-[1,3]dioxolan]-2-ona



Una mezcla de (S)-1-cloro-6,7-dihidro-8*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2',8-diona (Etapa 7A, 600 mg, 950 µmol), etilenglicol (159 µl, 2,85 mmol), ortoformiato de trietilo (506 µl, 3,04 µmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (32,7 mg, 190 µmol) en tolueno (10 ml) se agitó durante 2 h a 70 °C y durante 18 h a TA. Se añadió etilenglicol adicional (2 ml) y la RM se agitó durante 4 h a 70 °C. La RM se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (40 ml), se extrajo 3 veces con DCM, se secaron las capas orgánicas combinadas pasándolas por un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2, eluyente heptano:EtOAc 90: 10 a 0:100), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

Intermedio AJ: (*S*)-(1-cloro-5-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol

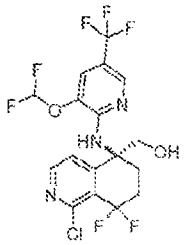
Etapa 1: (*S*)-1-cloro-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-8,8-difluoro-7,8-dihidro-6*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona



Se añadió DAST (2,76 ml, 20,9 mmol) a una solución de (*S*)-1-cloro-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,7-dihidro-8*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidina]-2',8-diona (Intermedio AK, 1,0 g, 2,16 mmol) en DCM (10 ml) en una atmósfera de argón, y la RM se calentó a 40 °C durante 72 h en un vial sellado. La mezcla de reacción enfriada se añadió gota a gota a $NaHCO_3$acuoso saturado, PRECAUCIÓN: REACCIÓN EXOTÉRMICA, se extrajo 3 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (columna de 330 g de gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 20:80), obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

LC-MS: Tr = 5,74 min; MS m/z $[M+H]^+$ 486,4 / 488,4; UPLC-MS 4.

Etapa 2: (*S*)-(1-cloro-5-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol



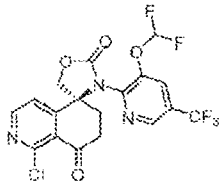
Se añadió cuidadosamente NaOH acuoso (4M, 66,7 ml, 267 mmol) a (*S*)-1-cloro-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-8,8-difluoro-7,8-dihidro-6*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona (Etapa 1, 13,22 g, 26,7 mmol) en EtOH (200 ml) enfriado con un baño de hielo. A continuación, la RM se agitó a TA durante 1 h, se diluyó en $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrajo 3 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 330 g de gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 0: 100 en 40 min) y se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

El intermedio AJ etapa 2 también puede sintetizarse mediante el siguiente procedimiento alternativo: Se añadió cuidadosamente una solución acuosa de NaOH (2 % en peso, 181,2 g, 90,58 mmol) a la (*S*)-1-cloro-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-8,8-difluoro-7,8-dihidro-6*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona (Etapa 1, 20,0 g, 41,17 mmol) en EtOH (200 ml) enfriado con un baño de hielo. A continuación, la mezcla de

reacción se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (200 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con DCM (200 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con H_2O (200 ml). El aceite en bruto se purificó por filtración a través de 50 g de gel de sílice, eluyendo con MTBE. El eluido que contenía el producto se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

LC-MS: Tr = 5,84 min; MS m/z $[M+H]^+$ 460,4 / 462,4; UPLC-MS 4.

Intermedio AK: (*S*)-1-cloro-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,7-dihidro-8*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2',8-diona

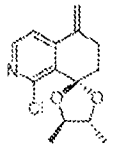


Se añadió gota a gota HCl (1N, 174 ml, 174 mmol) a una solución de (*S*)-1'-cloro-3-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6',7'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,5'-isoquinolin-8',2''-[1,3]dioxolan]-2-ona (Intermedio AL, 18,23 g, 34,8 mmol) en THF (200 ml) a TA, y la RM se calentó a 80 °C durante 18 h. La RM se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrajo 3 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (2 columnas de 330 g de gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 95:5 a 0:100 en 30 min), obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color beige.

LC-MS: Tr = 5,00 min; MS m/z $[M+H]^+$ 464,1 / 466,0; UPLC-MS 4.

El intermedio AK también puede sintetizarse mediante la siguiente ruta alternativa:

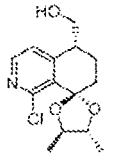
Etapa 1: (4'*R*,5'*R*)-1-cloro-4',5'-dimetil-5-metilen-6,7-dihidro-5*H*-espiro[isoquinolin-8,2'-[1,3]dioxolano]

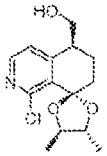


Una mezcla de 1-cloro-5-metilen-6,7-dihidroisoquinolin-8(5*H*)-ona (Intermedio AI, etapa 3, 3,5 g, 17,2 mmol), (2*R*,3*R*)-butano-2,3-diol (3,14 ml, 34,3 mmol), $HC(OEt)_3$ (8,58 ml, 51,5 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico(591 mg, 3,43 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a 60 °C durante 5 h en atmósfera de N_2. La RM enfriada se repartió entre DCM y NaHCOs acuoso saturado, la capa acuosa se extrajo otras 2 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron pasando por un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se adsorbió sobre Isolute y se purificó por cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 20:80), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS: Tr = 1,10 min; MS m/z $[M+H]^+$ 266,4 / 268,4; UPLC-MS 1.

Etapa 2: ((4'*R*,5*R*,5'*R*)-1-cloro-4',5'-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-espiro[isoquinolin-8,2'-[1,3]dioxolan]-5-il)metanol y ((4'*R*,5S,5'*R*)-1-cloro-4',5'-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-espiro[isoquinolin-8,2'-[1,3]dioxolan]-5-il)metanol



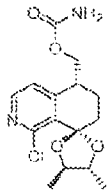
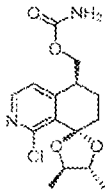


Se añadió gota a gota una solución de 9-borabiciclo[3.3.1]nonano en THF (0,5 M, 36,9 ml, 18,44 mmol) a una solución de (4'*R*,5'*R*)-1-cloro-4',5'-dimetil-5-metilen-6,7-dihidro-5*H*-espiro[isoquinolin-8,2'-[1,3]dioxolano] (Etapa 1, 2,0 g, 7,38 mmol) en 1,2-DCE (35 ml) a temperatura ambiente bajo presión positiva de argón. La RM se agitó durante 2 h a 60 °C, después se enfrió a 5 °C y se añadieron lentamente NaOH acuoso (4M, 8,30 ml, 33,2 mmol) y H_2O_2 acuoso (30%, 3,77 ml, 36,9 mmol) PRECAUCIÓN: LA REACCIÓN ES EXOTÉRMICA La RM se agitó durante 2 h a TA, se repartió entre DCM y NaHCOs acuoso saturado, la capa acuosa se extrajo 2 veces con DCM,

las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso, se secaron pasando por un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiOz, eluyente heptano:EtOAc 80:20 a 0:100), obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma blanquecina como una mezcla 3:1 de diastereoisómeros.

LC-MS: Tr = 3,06 y 3,08 min; MS m/z $[M+H]^+$ 284,3 / 286,3; UPLC-MS 4.

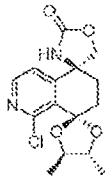
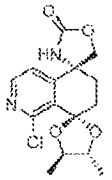
Etapa 3: ((4'*R*,5*R*,5'*R*)-1-cloro-4',5'-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-espiro[isoquinolin-8,2'-[1,3]dioxolan]-5-il)carbamato de metilo y ((4'*R*,5*S*,5'*R*)-1-cloro-4',5'-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-espiro[isoquinolin-8,2'-[1,3]dioxolan]-5-il)carbamato de metilo

Se añadió isocianato de tricloroacetilo (1,25 ml, 10,57 mmol) se añadió gota a gota a una solución de ((4'*R*,5*R*,5'*R*)-1-cloro-4',5'-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-espiro[isoquinolin-8,2'-[1,3]dioxolan]-5-il)metanol y ((4'*R*,5*S*,5'*R*)-1-cloro-4',5'-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-espiro[isoquinolin-8,2'-[1,3]dioxolan]-5-il)metanol (Etapa 2, 2,0 g, 7,05 mmol) en 1,2-DCE (15 ml) enfriado con un baño de hielo. La RM se agitó durante 30 min a 0 °C y durante 30 min a TA, después se añadió K_2CO_3 (97 mg, 705 µmol) seguido de MeOH (15 ml) y se continuó agitando durante 48 h a TA. La RM se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) y DCM (50 ml), la capa acuosa se extrajo 2 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron pasándolas por un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se adsorbió sobre Isolute y se purificó por cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiOz, eluyente heptano:EtOAc 95:5 a 20:80), obteniéndose los compuestos del título en forma de una espuma de color blanco.

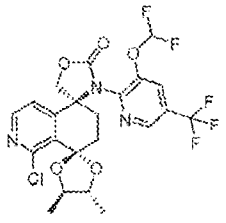
LC-MS: Tr = 0,77 min; MS m/z $[M+H]^+$ 327,3 / 329,3; UPLC-MS 1.

Etapa 4: (4*S*,4''*R*,5''*R*)-1'-cloro-4'',5''-dimetil-6',7'-dihidrodiespiro[oxazolidine-4,5'-isoquinolin-8',2''-[1,3]dioxolan]-2-ona y (4*R*,4''*R*,5''*R*)-1'-cloro-4'',5''-dimetil-6',7'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,5'-isoquinolin-8',2''-[1,3]dioxolan]-2-ona

Una mezcla de ((4'*R*,5*R*,5'*R*)-1-cloro-4',5'-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-espiro[isoquinolin-8,2'-[1,3]dioxolan]-5-il)carbamato de metilo y ((4'*R*,5*S*,5'*R*)-1-cloro-4',5'-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-espiro[isoquinolin-8,2'-[1,3]dioxolan]-5-il)carbamato de metilo (Etapa 3, 2,2 g, 6,46 mmol), diacetoxiyodobenceno (2,97 g, 9,05 mmol), MgO (599 mg, 14,87 mmol) y $Rh_2(esp)_2$ (98 mg, 129 µmol) en tolueno (15 ml) se agitó durante 3 h a 60 °C bajo presión positiva de N_2. Se añadió $Rh_2(esp)_2$ adicional (25 mg, 32 µmol) y la RM se agitó durante otras 2 horas a 60 °C. La RM enfriada se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) y DCM (50 ml), la capa acuosa se extrajo 2 veces con DCM (30 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron pasándolas por un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2, eluyente heptano:EtOAc 90: 10 a 0:100), obteniéndose los compuestos del título en forma de una espuma de color beige.
LC-MS: Tr = 0,74 min; MS m/z $[M+H]^+$ 325,3 / 327,3; UPLC-MS 1.

Etapa 5: (4*S*,4''*R*,5''*R*)-1'-cloro-3-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4'',5''-dimetil-6',7'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,5'-isoquinolin-8',2''-[1,3]dioxolan]-2-ona

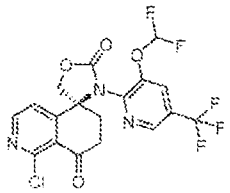


Una mezcla de (4*S*,4''*R*,5''*R*)-1'-cloro-4'',5''-dimetil-6',7'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,5'-isoquinolin-8',2''-[1,3]dioxolan]-2-ona y (4*R*,4''*R*,5''*R*)-1'-cloro-4'',5''-dimetil-6',7'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,5'-isoquinolin-8',2''-[1,3]dioxolan]-2-ona (Etapa 4, 1,45 g, 4,29 mmol), 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 1,68 g, 6,43 mmol), CuBr (307 mg, 2,14 mmol) y Cs_2CO_3 (2,79 g, 8,57 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 130 °C durante 2 h en un recipiente sellado en atmósfera de argón. La RM enfriada se diluyó con EtOAc, se filtró y se repartió con NH_4Cl acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente heptano:TBME 60:40), obteniéndose una mezcla diastereomérica 2:1 de productos. Los diastereómeros se separaron por SFC quiral: (instrumento: Spiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IG 5 µm, 250 x 30 mm 40 °C; eluyente: CO_2:iPrOH con NH_4OH al 0,1 %, 85:15; caudal: 80 ml / min; detección: 276 nm), obteniéndose el compuesto del título como pico predominante de primera elución.

LC-MS: Tr = 1,19 min; MS m/z $[M+H]^+$ 536,2 / 538, 2; UPLC-MS 1.

SFC quiral: Tr = 1,04 min; con (4*R*,4''*R*,5''*R*)-1'-cloro-3-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4'',5''-dimetil-6',7'-dihidrodiespiro[oxazolidina-4,5'-isoquinolin-8',2''-[1,3]dioxolan]-2-ona como pico de segunda elución, Tr = 2,21 min; C-SFC 20.

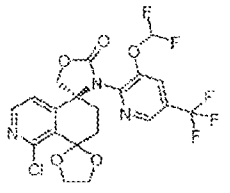
Etapa 6: (*S*)-1-cloro-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,7-dihidro-8*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2',8-diona



Se agitó una mezcla de (*S*)-1-cloro-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,7-dihidro-8*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2',8-diona (Etapa 5, 722 mg, 1,35 mmol), HCl acuoso (5M, 1,35 ml, 6,75 mmol) y THF (5 ml) durante 24 horas a 80 °C. La RM enfriada se repartió entre EtOAc y Na_2CO_3 acuoso saturado, la capa acuosa se extrajo 2 veces con EtOAc, las capas acuosas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 50:50), obteniéndose el compuesto del título.

El intermedio AK también puede sintetizarse mediante una ruta análoga a la mostrada anteriormente en la que el (2*R*,3*R*)-butano-2,3-diol se sustituye por (*S*,*S*)-1,2-difenil-1,2-etanodiol. Utilizando esta ruta, los productos de hidroboración diastereoméricos se obtienen como una mezcla 3:1.

Intermedio AL: (*S*)-1'-cloro-3-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6',7'-dihidrodiespiro[oxazolidina-4,5'-isoquinolin-8',2''-[1,3]dioxolan]-2-ona



Una mezcla de (*S*)-1'-cloro-6',7'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,5'-isoquinolin-8',2''-[1,3]dioxolan]-2-ona (Intermedio AI, 15,0 g, 48,0 mmol), 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 18,01 g, 72,0 mmol), y Cs_2CO_3 (31,3 g, 96 mmol) y CuBr (3,44 g, 24,01 mmol) en DMF (150 ml) se calentó a 130 °C durante 3,5 h en atmósfera de argón en un tubo de presión Ace sellado. La RM enfriada se diluyó con NaHCOs acuoso saturado, se extrajo 3 veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Al residuo se le añadió 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (18,01 g, 72,0 mmol), y Cs_2CO_3 (31,3 g, 96 mmol) y CuBr (3,44 g, 24,01 mmol) en DMF (150 ml) y la RM se calentó durante 8 h a 130 °C. La RM enfriada se diluyó en NH_4Cl acuoso saturado y se agitó durante 30 min a TA, se extrajo 3 veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (2 columnas de 220 g de gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 0:100), las fracciones que contenían producto se combinaron, evaporaron y trituraron con una mezcla de EtOAc:EtzO 1:3, obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo.

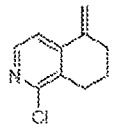
El intermedio AL también puede sintetizarse mediante el siguiente procedimiento alternativo:

A temperatura ambiente, en condiciones de N_2, se cargó un reactor con (*S*)-1'-cloro-6',7'-dihidrodiespiro[oxazolidina-4,5'-isoquinolin-8',2''-[1,3]dioxolan]-2-ona (Intermedio AI, 1,15 g, 86,9 % de ensayo, 3,37 mmol), CuTC (0,032 g, 0,168 mmol), Cs_2CO_3 (2,20 g, 6,76 mmol) y DMSO seco (10 ml). A la mezcla resultante se añadió una solución de 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (1,30 g, 98,2% de ensayo, 4,36 mmol) en DMSO seco (10 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron H_2O (60 ml) e IPAC (60 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo 2 veces con IPAC. La fase orgánica combinada se lavó 3 veces con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se pasó por una almohadilla de gel de sílice y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título como un sólido gris pálido.

LC-MS: Tr = 5,07 min; MS m/z $[M+H]^+$ 508,4 / 510,4; UPLC-MS 4.

Intermedio AM: (*R*)-(1-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol

Etapa 1: 1-cloro-5-metilen-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina

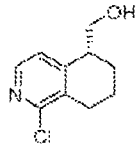


A una solución de cloruro de (trimetilsilil)metil magnesio (1M en EtzO, 165 ml, 165 mmol) enfriada a 0 - 5°C se añadió lentamente en atmósfera de nitrógeno una solución de 1-cloro-7,8-dihidroisoquinolin-5(6*H*)-ona (10 g, 55,1 mmol) en Et_2O/CH_2Cl_2 (120 ml/ 10 ml). La solución resultante se dejó alcanzar RT durante 45 min. La RM se vertió cuidadosamente en NH_4Cl acuoso saturado frío, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo 2 veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron, obteniéndose un sólido de color beige que se disolvió en CH_2Cl_2 (260 ml). A esta solución, en atmósfera de nitrógeno, se le añadió lentamente $BF_3.Et_2O$ (2,72 ml, 22,0 mmol) y la RM se agitó a TA durante 30 min. La RM se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 2 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. El compuesto se utilizó sin purificar en la siguiente etapa.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,49 (m, 2H, solapamiento con el pico de DMSO), 1,85 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 1,09 min; MS m/z $[M+H]^+$ 180,1 / 182,1; UPLC-MS 1.

Etapa 2: (*R*)-(1-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol



A una solución de 1-cloro-5-metilen-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina (Etapa 1, 10,1 g, 54,8 mmol) en THF (365 ml), enfriada a 0 - 5 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió $BH_3.THF$ (137 ml, 137 mmol). La RM se agitó a 0 - 5°C durante 40 min y se añadió de nuevo $BH_3.THF$ (71 ml, 71 mmol). La RM se siguió agitando durante 40 min hasta que se consumió el material de partida. A la RM se le añadieron sucesivamente gota a gota a 0 - 5 °C NaOH (4 M en agua, 61,7 ml, 247 mmol) y H_2O_2 (35 %, 24 ml, 274 mmol) (REACCIÓN EXOTÉRMICA) y la mezcla se agitó a TA durante 50 min. La RM se diluyó con salmuera y se extrajo 2 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron 3 veces con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 % y la capa orgánica se secó (separador de fases) y se evaporó. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en fase normal (columna de 120 g de SiO_2, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 30:70), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral: (instrumento: SFC preparativa MG (SFC-1); columna: Chiralpak IC, 250 x 30 mm D.I., 5 µm, 38 °C; eluyente: CO_2/iPrOH 60:40; caudal: 60 ml/min; detección: 220 nm), obteniéndose el compuesto del título como segundo pico de elución (aceite de color amarillo claro).

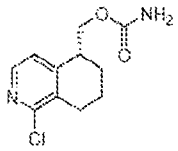
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,86 (t, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,73-2,59 (m, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 0,73 min; MS m/z $[M+H]^+$ 198,1/ 200,1; UPLC-MS 1.

SFC quiral: Tr = 4,40 min; con (*S*)-(1-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol eluyendo como primer pico, Tr = 4,10 min; C-SFC 42.

Intermedio AN: (*S*)-1-cloro-7,8-dihidro-6H-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona

Etapa 1: (*R*)-(1-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)carbamato de metilo



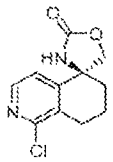
A una solución de (*R*)-(1-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol (Intermedio AM, 1,6 g, 8,09 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml) se le añadió lentamente a 0 - 5°C, en atmósfera de nitrógeno, isocianato de tricloroacetilo (1,16 ml, 9,71 mmol). La RM se agitó a 0 - 5°C durante 30 min. La UPLC indicó que la formación del intermedio (tricloroacetil carbamato LC-MS: Tr = 1,09 min; MS m/z $[M+H]^+$ 385,1/ 387,1; UPLC-MS 2) no fue completa. Se añadió de nuevo isocianato de tricloroacetilo (1,16 ml, 9,71 mmol) y la RM se agitó de nuevo durante 10 min.

Se añadió de nuevo isocianato de tricloroacetilo (1,16 ml, 9,71 mmol) para completar la reacción. Se añadió K_2CO_3 (112 mg, 0,81 mmol) y se agitó durante 10 min, seguido de la adición de MeOH (40 ml) y agitación adicional a TA durante 14 h. Se añadió de nuevo K_2CO_3 (224 mg, 1,62 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 3 h, hasta completar la reacción. La RM se vertió en agua y se extrajo 2 veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron. El residuo en bruto se recogió en Et_2O y se filtró, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,56 (m, 2H), 4,16 - 4,08 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,72 - 2,59 (m, 2H), 1,89 - 1,72 (m, 4H).

LC-MS: Tr = 0,76 min; MS m/z $[M+H]^+$ 241,1/ 243,1; UPLC-MS 1.

Etapa 2: (*S*)-1-cloro-7,8-dihidro-6*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona



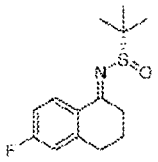
En un tubo de presión Ace, una suspensión de (*R*)-(1-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)carbamato de metilo (Etapa 1, 1,46 g, 6,07 mmol), Rh_2(trifenilacetato)$_4$ en complejo con CH_2Cl_2 (218 mg, 0,15 mmol), PhI(OAc)$_2$ (2,74 g, 8,49 mmol) y MgO (562 mg, 13,9 mmol) en CH_2Cl_2 (38 ml) se purgó con nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 45 °C durante 15 h. Se añadieron de nuevo Rh_2(tpa)$_4$ en complejo con CH_2Cl_2 (218 mg, 0,15 mmol), PhI(OAc)$_2$ (2,74 g, 8,49 mmol) y MgO (562 mg, 13,9 mmol), y la RM se agitó a 45 °C durante 22 h. La RM se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 3 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal (columna de 80 g de SiO_2; eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 0:100), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,76 - 2,61 (m, 2H), 2,03 - 1,90 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 2H).

LC-MS: Tr = 0,64 min; MS m/z $[M+H]^+$ 239,1/ 241,2; UPLC-MS 1.

Intermedio A□: (*S*)-(1-amino-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol

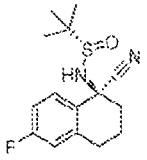
Etapa 1: (*S*)-*N*-(6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



Se añadió (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (4,35 g, 35,2 mmol) en porciones a una mezcla de 6-fluoro-1-tetralona (4,58 ml, 33,5 mmol) y $Ti(OiPr)_4$ (22,58 ml, 77 mmol) bajo presión positiva de N_2 y se calentó a 50 °C durante 3 días. Se añadió $Ti(OiPr)_4$ adicional (3,93 ml, 13,40 mmol) y la RM se agitó durante 1 día a 50 °C. Después se añadieron THF (100 ml) y salmuera (60 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min a TA, se filtró a través de Hyflo y se lavó 3 veces con THF (30 ml). El filtrado se evaporó para dejar una fase predominantemente acuosa que se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo 2 veces con TBME (200 y 100 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 120 g de sílice, eluyente heptano:TBME 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto del título.

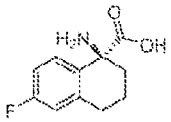
LC-MS: Tr = 1,06 min; MS m/z $[M+H]^+$ 268,2; UPLC-MS 1.

<u>Etapa 2:</u> *N*-((*S*)-1-ciano-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida



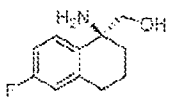
A una solución en agitación de (*S*)-*N*-(6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Etapa 1, 1,23 g, 4,37 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió CsF (1,33 g, 8,74 mmol) y terc.BuOH (836 µl, 8,74 mmol), seguido de la adición gota a gota de trimetilsililcianuro (1,17 ml, 8,74 mmol) a lo largo de 4 horas: <u>PRECAUCIÓN: ES POSIBLE QUE SE LIBERE HCN</u> La RM se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y después se añadió trimetilsililcianuro (2,34 ml, 17,48 mmol) en una porción y la RM se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. La RM se repartió entre EtOAc (30 ml) y Na_2CO_3 acuoso (40 ml), se extrajo 1 vez con EtOAc (30 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 24 g de SiO_2, eluyente hexano:TBME 70:30 a 10:90), se combinaron las fracciones que contenían producto, se evaporaron y el residuo se trituró con hexano:$(iPr)_2O$, se filtró y se secó, obteniéndose el compuesto del título como una mezcla 8:1 de diastereómeros. LC-MS: Tr = 0,94 min; MS m/z $[M+H]^+$ 295,2; UPLC-MS 1.

<u>Etapa 3:</u> Ácido (*S*)-1-amino-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxílico



Se agitó una mezcla de *N*-((*S*)-1-ciano-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Etapa 2, 5,75 g, 18,95 mmol) y ácido clorhídrico conc. (57,6 ml, 1,90 mol) durante 10 min a 100 °C, 18 h a TA, 1 h a 100 °C y 18 h a TA. La RM se diluyó con H_2O (30 ml) y se lavó con DCM (50 ml), la capa orgánica se extrajo con H_2O (40 ml) y las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM (20 ml). Las capas acuosas combinadas se evaporaron y se añadió tolueno al residuo, que se evaporó, obteniéndose el compuesto del título en forma de una resina de color pardo que se utilizó directamente sin más purificación.

<u>Etapa 4:</u> (*S*)-(1-amino-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol



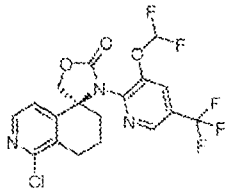
Se añadió gota a gota el complejo BH_3.THF (1M, 50 ml, 50,0 mmol) al ácido (*S*)-1-amino-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxílico (Etapa 3, 6,75 g, 13,74 mmol) en THF (80 ml) a TA, y la RM se agitó durante 3 días a TA. Se añadió gota a gota complejo BH_3.THF adicional (55,0 ml, 55,0 mmol) y la RM se agitó durante 24 h a TA, seguido de más complejo BH_3.THF (20 ml, 20,00 mmol) y agitación durante 24 h a TA. La RM se inactivó añadiendo H_2O (50 ml)/HCl ac. (4 N, 2 ml) a la RM: <u>PRECAUCIÓN: SE DESPRENDE GAS</u> Tras agitar a 40 °C

durante 30 min, el THF se eliminó por evaporación y la fase predominantemente acuosa restante se diluyó con agua (100 ml) y se lavó 2 veces con TBME (100 ml). La capa acuosa se trató con Na_2CO_3 hasta pH ~ 9, se transfirió a un embudo de separación y se extrajo 5 veces con DCM (80 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (RP-HPLC 1), obteniéndose la sal de trifluoroacetato del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. La base libre se obtuvo llevando la sal a DCM y NaOH acuoso, extrayendo 2 veces más con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 - 7,56 (m, 1H), 6,96 - 6,90 (m, 1H), 6,87 - 6,82 (m, 1H), 4,77 (t, 1H), 3,43 - 3,39 (m, 1H), 3,27 - 3,23 (m, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 2H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 4H), 1,50 - 1,43 (m, 1H).

Intermedio AP: (*S*)-(1-cloro-5-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol

Etapa 1: (*S*)-1-cloro-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-7,8-dihidro-6H-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona

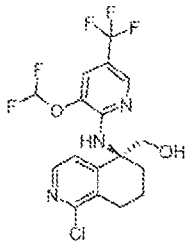


En un tubo de presión Ace, se mezcla una solución de (S)-1-cloro-7,8-dihidro-6*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona (Intermedio AN, 270 mg, 1,13 mmol), 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 420 mg, 1,69 mmol), CuBr (81 mg, 0,57 mmol) y Cs_2CO_3 (737 mg, 2,26 mmol) en DMF (11 ml) se agitó a 120 °C durante 3,5 h. La RM se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron 2 veces con agua, se secaron (separador de fases) y se evaporaron. El material en bruto se disolvió en THF (5 ml), se añadió SiliaMetS®Thiol (Tamaño de partícula: 40-63 µm, carga 1,40 mmol/g, 1,70 mmol, 1,21 g) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal (columna 40 g de SiOz, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 75:25), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,82 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 1,17 min; MS m/z $[M+H]^+$ 450,2/ 452,2; UPLC-MS 1.

Etapa 2: (*S*)-(1-cloro-5-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-il)metanol



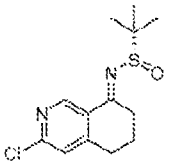
Se añadió NaOH (1,97 ml, 7,89 mmol) a una mezcla de (*S*)-1-cloro-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-7,8-dihidro-6*H*-espiro[isoquinolin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona (355 mg, 0,79 mmol) en EtOH (6,8 ml) y la RM se agitó a 90 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió en NaHCOs acuoso saturado, se extrajo 3 veces con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron. El residuo en bruto se utilizó sin purificar en la siguiente etapa.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,74 (t, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,45 (dd, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,37 (m, 1H que se solapa con DMSO), 1,98 - 1,82 (m, 3H).

LC-MS: Tr = 1,19 min; MS m/z $[M+H]^+$ 424,2/ 426,2; UPLC-MS 1.

Intermedio AQ: (*S*)-(3-cloro-8-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)metanol

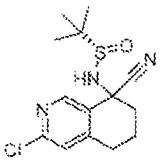
Etapa 1: (*S*)-*N*-(3-cloro-6,7-dihidroisoquinolin-8(5*H*)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



Se añadió (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (712 mg, 5,75 mmol) a 3-cloro-6,7-dihidroisoquinolin-8(5*H*)-ona (1 g, 5,23 mmol) y $Ti(OiPr)_4$ (4 ml, 12,8 mmol) a TA bajo una corriente de N_2 y la RM se agitó a 50 °C durante 22,5 h con una corriente de N_2. La RM enfriada se diluyó con THF y salmuera, y se agitó a TA durante 15 min. La RM se filtró y se lavó con THF. El filtrado se evaporó y se repartió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 80 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 40:60). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS: Tr = 0,98 min; MS m/z $[M+H]^+$ 285,1 / 287,2; UPLC-MS 1.

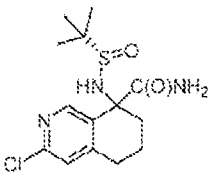
Etapa 2: (*S*)-*N*-(3-cloro-8-ciano-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida



Se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (6,5 ml, 48,5 mmol) seguido de t-BuOH (0,764 ml, 7,98 mmol) a (*S,E*)-*N*-(3-cloro-6,7-dihidroisoquinolin-8(5*H*)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Etapa 1, 1,16 g, 3,99 mmol) y fluoruro de cesio (1,21 g, 7,98 mmol) en DCM (12 ml) a TA en atmósfera de Ar. La RM se agitó a TA durante 135 min y se añadió trimetilsilanocarbonitrilo adicional (2 ml, 14,9 mmol) seguido de 18 h de agitación a TA, después se añadió más trimetilsilanocarbonitrilo (1,5 ml, 11,2 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2,5 horas más, la RM se diluyó con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera y NaHCOs acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 80 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 30:70). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma blanquecina.

LC-MS: Tr = 0,87 min; MS m/z $[M+H]^+$ 312,1 / 314,2; UPLC-MS 1.

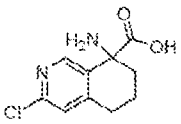
Etapa 3: 3-cloro-8-((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida



(*S*)-*N*-(3-cloro-8-ciano-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Etapa 2, 1,05 g, 3,3 mmol) e (hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)]platino(II), (catalizador de Parkin, 142 mg, 330 µmol) se suspendieron en una mezcla de EtOH (10 ml) y agua (2,5 ml). La RM se agitó a 60 °C durante 70 min, después se filtró, se lavó con MeOH y se evaporó el filtrado. El filtrado se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 80 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 70:30). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

LC-MS: Tr = 0,69 / 0,72 min; MS m/z $[M+H]^+$ 330,1 / 332,1; UPLC-MS 1.

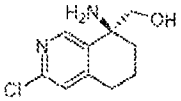
Etapa 4: Ácido 8-amino-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-carboxílico



Una solución de 3-cloro-8-((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-carboxamida (Etapa 3, 952 mg, 2,83 mmol) en HCl acuoso (6 M, 5 ml, 30 mmol) se agitó a 100 °C durante 18 h. La RM enfriada se neutralizó a pH ≈ 7 con NaOH acuoso (2M, 16 ml, 32 mmol) y se evaporó, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que se utilizó en el etapa siguiente sin purificación adicional.

LC-MS: Tr = 0,53 min; MS m/z $[M+H]^+$ 227,1 / 229,1; UPLC-MS 3.

<u>Etapa 5:</u> (S)-(8-amino-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)metanol

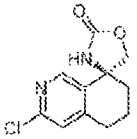


Se añadió gota a gota, durante 15 min, una solución de complejo de borano-THF en THF (1M, 10 ml, 10 mmol) al ácido 8-amino-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina-8-carboxílico (Etapa 4, 635 mg, 2,8 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C en atmósfera de Ar. La RM se agitó a TA durante 16 horas, después se inactivó cuidadosamente con MeOH y se evaporó, coevaporando 3 veces con MeOH. El residuo se diluyó con MeOH y se añadió HCl en Et_2O (2M, 1,5 ml, 3 mmol). Se añadió Et_2O adicional hasta que se formó un precipitado y la RM se agitó a TA durante 30 min. La RM se filtró, se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado al sólido y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título como mezcla de enantiómeros. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral: (instrumento: Sistema Gilson Trilution I HPLC prep; columna: Lux i-Cel-5, 5 µm, 250 x 30 mm 25 °C; eluyente: heptano EtOH:MeOH 80:10:10 + 0,05 % Et_2NH; caudal: 15 ml/min; Detección: 220 nm), obteniéndose el compuesto del título como el primer pico en eluir. HPLC quiral: Tr = 7,60 min.

LC-MS: Tr = 0,38 min; MS m/z $[M+H]^+$ 213,1 / 215,1; UPLC-MS 1.

(*R*)-(8-amino-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)metanol como segundo pico de elución, Tr = 9,13 min; C-HPLC 49.

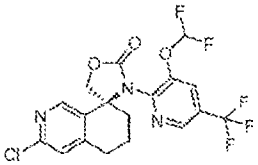
<u>Etapa 6:</u> (S)-3-cloro-6,7-dihidro-5*H*-espiro[isoquinolin-8,4'-oxazolidin]-2'-ona



Se añadió gota a gota una solución de carbonato de bis(triclorometilo) (86 mg, 288 µmol) en DCM (3 ml) a (S)-(8-amino-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)metanol (Etapa 5, 125 mg, 576 µmol) y trietilamina (169 µl, 1,21 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C en atmósfera de Ar. La RM se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

LC-MS: Tr = 0,64 min; MS m/z $[M+H]^+$ 239,1 / 241,1; UPLC-MS 1.

<u>Etapa 7:</u> (*S*)-3-cloro-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,7-dihidro-5H-espiro[isoquinolin-8,4'-oxazolidin]-2'-ona

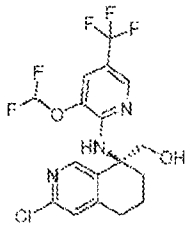


Una mezcla de (*S*)-3-cloro-6,7-dihidro-5*H*-espiro[isoquinolin-8,4'-oxazolidin]-2'-ona (Etapa 6, 140 mg, 557 µmol), yoduro de cobre(I) (53,3 mg, 280 µmol), carbonato de cesio (363 mg, 1,12 mmol) y 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 248 mg, 1,0 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 120 °C durante 2 h en atmósfera de Ar. Se añadieron 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 74 mg, 0,3 mmol) y yoduro de cobre(I) (15,2 mg, 80 µmol) y la RM se calentó a 120 °C durante 1,5 h más. La RM se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se diluyó con THF (15 ml) y SiliaMetS®Thiol (0,141 mmol, 141 mg, Tamaño de partícula: 40-63 µm, carga 1,41 mmol/g, Silicycle), y la RM se agitó a 40 °C durante 1 h. Se filtró la RM, se lavó con THF y se evaporó el filtrado. El residuo se absorbió sobre Isolute y se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 80:20). Las fracciones que contenían producto se combinaron y evaporaron. El residuo se trituró con hexano y se filtró, obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,52 (dd, 1H), 2,79 - 2,65 (m, 2H), 2,57 (d, 1H), 2,22 (d, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 1H).

LC-MS: Tr = 1,15 min; MS m/z $[M+H]^+$ 450,1 / 452,1; UPLC-MS 1.

<u>Etapa 8:</u> (*S*)-(3-cloro-8-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)metanol

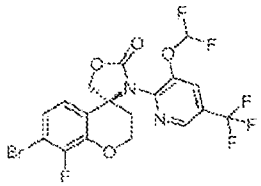


Se suspendió (*S*)-3-cloro-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-espiro[isoquinolin-8,4'-oxazolidin]-2'-ona (Etapa 7, 160 mg, 334 µmol) se suspendió en EtOH (3 ml) y se añadió NaOH acuoso (2 M, 1 ml, 2 mmol). La RM se agitó a 80 °C durante 1,5 h, la RM enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 1,19 min; MS m/z $[M+H]^+$ 424,1 / 426,2; UPLC-MS 1.

<u>Intermedio</u> AR: (*S*)-(7-bromo-4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-8-fluorocroman-4-il)metanol

<u>Etapa 1:</u> (*S*)-7-bromo-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoroespiro[croman-4,4'-oxazolidin]-2'-ona

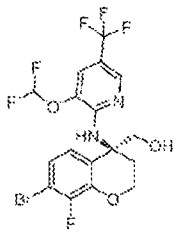


En un tubo de presión Ace, se preparó una solución de (*S*)-7-bromo-8-fluoroespiro[croman-4,4'-oxazolidin]-2'-ona (Intermedio AS, 5,4 g, 17,9 mmol), 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 5,75 g, 23,2 mmol), CuI (1,70 g, 8,94 mmol) y carbonato de cesio (11,6 g, 35,8 mmol) en DMF (140 ml) se agitó a 130 °C durante 2,5 h. Se añadió 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 1,99 g, 8,04 mmol) a la RM que se calentó a 130 °C durante 2 h. La RM se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (200 ml), se agitó a TA durante 1 h y después se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron 2 veces con NH_4Cl acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal (columna RediSep Gold de 220 g, eluyente, c-hexano:EtOAc 100:0 a 65:35), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,56 - 4,52 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 1H solapamiento con el pico de DMSO).

LC-MS: Tr = 1,24 min; MS m/z $[M+HCOO]^-$ 557,0/ 559,0; UPLC-MS 1.

Etapa 2: (*S*)-(7-bromo-4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-8-fluorocroman-4-il)metanol

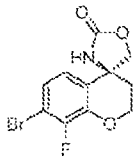


Se agitó a 90 °C durante 50 min una mezcla de (*S*)-7-bromo-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoroespiro[croman-4,4'-oxazolidin]-2'-ona (Etapa 1, 5,65 g, 11,0 mmol) y NaOH (4M, 27,5 ml, 110 mmol) en EtOH (55 ml). La RM se vertió en agua y se extrajo 2 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo claro que se utilizó sin más purificación en la siguiente etapa.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,94 (s a, 1H), 5,73 (a t, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 2,90 (dt, 1H), 2,05 (dt, 1H).

LC-MS: Tr = 1,25 min; MS m/z $[M+H]^+$ 487,0/ 489,0; UPLC-MS 1.

Intermedio AS: (*S*)-7-bromo-8-fluoroespiro[cromano-4,4'-oxazolidin]-2'-ona

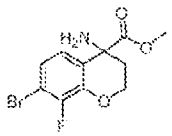


A una solución de (*S*)-(4-amino-7-bromo-8-fluorocroman-4-il)metanol (Intermedio AT, 5 g, 18,1 mmol) y trietilamina (5,30 ml, 38,0 mmol) en DCM (100 ml) a 0 - 5 °C se le añadió gota a gota una solución de trifosgeno (2,15 g, 7,24 mmol) en DCM (100 ml). La solución de color amarillo se agitó a TA durante 50 min. La RM se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 3 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color beige.

LC-MS: Tr = 0,82 min; MS m/z $[M+NH_4]^+$ 319,1/ 321,0; UPLC-MS 1.

Intermedio AT: (*S*)-(4-amino-7-bromo-8-fluorocroman-4-il)metanol

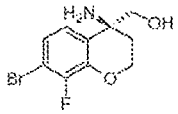
Etapa 1: 4-amino-7-bromo-8-fluorocroman-4-carboxilato de rac-metilo



Una suspensión de ácido 4-amino-7-bromo-8-fluorocromano-4-carboxílico (Intermedio AU, 250 g, 765 mmol, sal HCl) y SOCh (910 g, 7,66 mol) en MeOH (2 l) se agitó a 65 °C durante 16 h. La RM se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre NazCOs acuoso saturado (1 l) y DCM (1 l). La fase acuosa se extrajo otras 2 veces con DCM (500 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (600 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (a, s, 3H), 7,51 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 5,87 (s a, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,36 (s a, 2H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H).

Etapa 2: (*S*)-(4-amino-7-bromo-8-fluorocroman-4-il)metanol



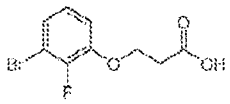
A una solución de 4-amino-7-bromo-8-fluorocroman-4-carboxilato de *rac*-metilo (Etapa 1, 240 g, 723 mmol) en MeOH (2 l) se le añadió $NaBH_4$ (137 g, 3,62 mol) a 28 °C y la RM se agitó a 28 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió en DCM (1 l) y se lavó con salmuera (600 ml). La fase acuosa se extrajo 2 veces con DCM (200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se volvió a disolver en MeOH (1,5 l) y se añadió HCl/MeOH (4 M, 1 l), la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y después se concentró. El residuo se trituró con MTBE (200 ml), obteniéndose el compuesto racémico del título en forma de un sólido de color blanquecino. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral: (instrumento: SFC preparativa Thar 350; columna: Chiralpak AD, 10 µm, 50 x 300 cm; temperatura 38 °C; eluyente: CO_2: MeOH + NH_4OH al 0,1 % 100:0 a 65:35; caudal: 200 ml / min; contrapresión de 10.000 kPa (100 bar); detección: 220 nm), obteniéndose el compuesto del título como el segundo pico en eluir.

LC-MS: Tr = 1,75 min; MS m/z $[M+H]^+$ 276,2 / 278,2; UPLC-MS 4.

HPLC quiral: Tr = 4,78 min; con (R)-(4-amino-7-bromo-8-fluorocroman-4-il)metanol como primer pico de elución, Tr = 4,16 min; C-HPLC 10.

Intermedio AU: Ácido 4-amino-7-bromo-8-fluorocromano-4-carboxílico

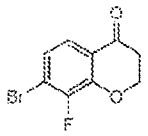
Etapa 1: Ácido 3-(3-bromo-2-fluorofenoxi)propanoico



A una dispersión de NaH en aceite mineral (60 %, 201 g, 5,03 mol, 60 % de pureza) en DMF (2 l), se añadió 3-bromo-2-fluorofenol (800 g, 4,19 mol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 28 °C durante 3 h. A la RM se le añadió β-propiolactona (362 g, 5,03 mol) y la mezcla se agitó a 28 °C durante 32 h. La RM se vertió en agua helada (8 l), obteniéndose un precipitado de color blanquecino. El sólido se recogió por filtración y se mezcló con acetonitrilo (800 ml), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,46 (s, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 4,26 (t, 2H), 2,72 (t, 2H).

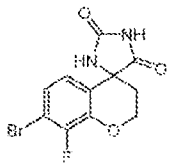
Etapa 2: 7-bromo-8-fluorocroman-4-ona



A una suspensión de P_2O_5 (421 g, 2,97 mol) en ácido metanosulfónico (2 l), se le añadió ácido 3-(3-bromo-2-fluorofenoxi)propanoico (Etapa 1, 400 g 1,48 mol) a 80 °C. Después de agitar a 80 °C durante 15 min, la RM se vertió en agua helada (4 l), y después se extrajo 3 veces con acetato de etilo (800 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2 veces con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se mezcló con AcCN (500 ml), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 4,69 (t, 2H), 2,87 (t, 2H).

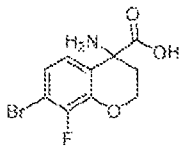
Etapa 3: *rac*-7-bromo-8-fluoroespiro[cromano-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona



Una solución de 7-bromo-8-fluorocroman-4-ona (Etapa 2, 452 g, 1,84 mol), KCN (179 g, 2,75 mol) y $(NH_4)_2CO_3$ (1,94 kg, 20,2 mol) en una mezcla de EtOH (4 l) y H_2O (4 l) se agitó a 100 °C durante 16 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se filtró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se mezcló con AcCN (500 ml), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11,08 (a, s, 1H), 8,62 (a, s, 1H), 7,34 - 7,15 (m, 1H), 6,91 (a, d, 1H), 4,62 (a, t, 1H), 4,33 (td, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 1H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H).

Etapa 4: Ácido *rac*-4-amino-7-bromo-8-fluorocromano-4-carboxílico

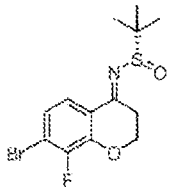


Una suspensión de *rac*-7-bromo-8-fluoroespiro[cromano-4,4'-imidazolidin]-2',5'-diona (Etapa 3, 400 g 1,27 mol) y KOH (712 g 12,7 mol) en agua (2 l) se agitó a 105 °C durante 54 h. La RM se ajustó a pH 7 dando lugar a la formación de un precipitado de color amarillo pálido, que se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua (300 ml) y se secó, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,02 (a, s, 2H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 4,62 (a, t, 1H), 4,33 (dt, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H).

El intermedio AU también puede sintetizarse mediante la siguiente ruta alternativa, como una mezcla no racémica, enriquecida respecto del enantiómero (*S*):

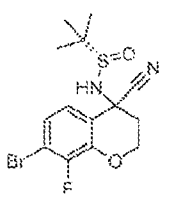
Etapa 1A: (*S*)-*N*-(7-bromo-8-fluorocroman-4-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



A una mezcla de 7-bromo-8-fluorocroman-4-ona (etapa 2, 4,36 g, 17,8 mmol) y $Ti(OiPr)_4$ (12,0 ml, 40,9 mmol) se le añadió (*S*)-(-)-*terc*-butanosulfinamida (2,26 g, 18,7 mmol) bajo una corriente de nitrógeno a TA. La RM se calentó a 50 °C con una corriente continua de N_2 durante 18 h. Se añadió agua (110 ml) seguida de EtOAc (110 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 15 min. La mezcla se filtró a través de Celite y el sólido se lavó sucesivamente con agua y EtOAc. Al filtrado se le añadió salmuera (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (separador de fases) y se evaporó. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal (columna de SiO_2, eluyente, c-hexano:EtOAc 100:0 a 80:20), obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

LC-MS: Tr = 1,16 min; MS m/z $[M+H]^+$ 348,2 / 350,0; UPLC-MS 1.

Etapa 2A: (*S*)-*N*-(7-bromo-4-ciano-8-fluorocroman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida

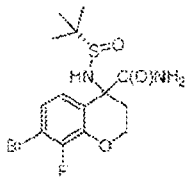


Se cargó un tubo de presión Ace con (*S*)-*N*-(7-bromo-8-fluorocroman-4-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Etapa 1A, 3,87 g, 11,1 mmol) y fluoruro de cesio (3,38 g, 22,2 mmol). Se añadió DCM (55 ml) seguido de *terc*-butanol (2,24 ml, 22,2 mmol) y cianuro de trimetilsililo (6,95 ml, 55,6 mmol). El tubo se selló y la RM se agitó a TA durante 16 h. Se añadió de nuevo cianuro de trimetilsililo (6,95 ml, 27,8 mmol) y la RM se agitó durante 5 h más. La RM se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 2 veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida

en fase normal (columna de 100 g de SiO_2, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 50:50), obteniéndose el compuesto del título como mezcla de diastereómeros (dr = 75:25) en forma de una espuma de color blanco.

LC-MS: Tr = 4,79 y 4,84 min; MS m/z $[M+NH_4]^+$ 392,1. / 394,1; UPLC-MS 6.

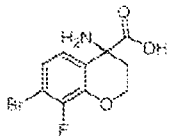
Etapa 3A: 7-bromo-4-((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-8-fluorocromano-4-carboxamida



La (*S*)-*N*-(7-bromo-4-ciano-8-fluorocroman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Etapa 2A, mezcla diastereomérica 3:1, 2,97 g, 7,91 mmol) se disolvió en una mezcla de THF/agua 3:1 (31,6 ml). Se añadieron acetamida (1,96 g, 33,2 mmol) y PdCh (140 mg, 0,79 mmol) y la mezcla se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno durante 19 h. La RM se vertió en salmuera y se extrajo 2 veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo (mezcla 3:1 de diastereómeros), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

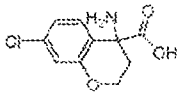
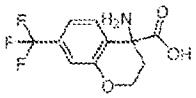
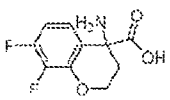
LC-MS: Tr = 0,85 y 0,87 min; MS m/z $[M+NH_4]^+$ 393,1 / 395,1; UPLC-MS 1.

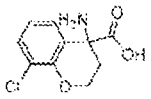
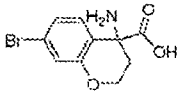
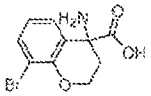
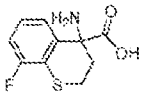
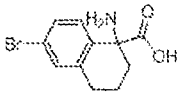
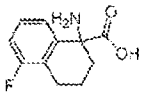
Etapa 4A: Sal de clorhidrato del ácido 4-amino-7-bromo-8-fluorocromano-4-carboxílico



La 7-bromo-4-((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-8-fluorocromano-4-carboxamida (Etapa 3A, mezcla diastereomérica 3:1, 3,10 g, 7,17 mmol) se diluyó en HCl (5 M, 32,7 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 14 h. La RM se dejó enfriar a TA y se añadió CH_2Cl_2. Las capas se separaron y la capa acuosa se concentró, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (mezcla 3:1 de diastereómeros), que se utilizó sin más purificación en la siguiente etapa. LC-MS: Tr = 0,43 min; MS m/z $[M+H]^+$ 290,0 / 292,1; UPLC-MS 1.

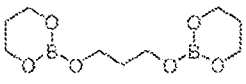
Los siguientes intermedios AU1 a AU9 se prepararon utilizando los métodos empleados para preparar el intermedio AU.

Intermedio	Estructura	Datos característicos
AU1		LC-MS: Rt = 0,38 min; MS m/z [M+H]+ 228,1 / 230,1; UPLC-MS 1
	ácido 4-amino-7-clorocromano-4-carboxílico	
AU2	 4-amino-7-	LC-MS: Rt = 0,48 min; MS m/z [M+H]+ 262,3; UPLC-MS 1
	ácido (trifluorometil)cromano-4-carboxílico	
AU3		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (s a, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,43 (m, 1H),

Intermedio	Estructura	Datos característicos
	ácido 4-amino-7,8-difluorocromano-4-carboxílico	2,52 (m, 1H, solapamiento con el pico deDMSO), 2,29 (m, 1H).
AU4		LC-MS: Rt = 0,34 min; MS m/z $[M+H]^+$ 227,8 / 230,0; UPLC-MS 1 LC-MS: Rt = 0,41 min; MS m/z $[M-H]^-$ 270,0 / 272,0; UPLC-MS 1
	ácido 4-amino-8-clorocromano-4-carboxílico	
AU5		
	ácido 4-amino-7-bromocromano-4-carboxílico	
AU6		LC-MS: Rt = 0,36 min; MS m/z $[M-H]^-$ 270,0 / 271,9; UPLC-MS 1
	ácido 4-amino-8-bromocromano-4-carboxílico	
AU7		LC-MS: Rt = 0,34 min; MS m/z $[M-H]^-$ 226,1; UPLC-MS 2
	ácido 4-amino-8-fluorotiocromano-4-carboxílico	
AU 8		LC-MS: Rt = 0,43 min; MS m/z $[M+H]^+$ 270,1 / 272. 1; UPLC-MS 2.
	ácido *rac*-1-amino-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxílico	
AU 9		LC-MS: Rt = 0,30 min; MS m/z $[M+H]^+$ 210,1; UPLC-MS 1
	ácido *rac*-1-amino-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxílico	

<u>Intermedio AV:</u> 2-(metil-d_3)-1,3,2-dioxaborinano

<u>Etapa 1:</u> 1,3-bis((1,3,2-dioxaborinan-2-il)oxi)propano

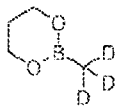


Una mezcla de propano-1,3-diol (52,1 ml, 721 mmol) y ácido bórico (30 g, 480 mmol) en tolueno (400 ml) se calentó a reflujo durante 13 h en un aparato Dean-Stark con eliminación de agua. A continuación, la RM enfriada se evaporó

y el residuo se purificó por destilación bulbo a bulbo a un vacío de 50 kPa (0,5 mbar). El compuesto del título se obtuvo como la fracción que destila entre 200-220 °C, en forma de un aceite incoloro transparente y viscoso.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,93 (t, 8H), 3,69 (t, 4H), 1,83 (quintuplete, 4H), 1,62 (quintuplete, 2H).

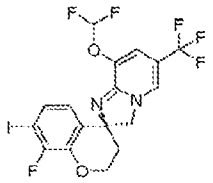
Etapa 2: 2-(metil-d_3)-1,3,2-dioxaborinano



Una mezcla de 1,3-bis((1,3,2-dioxaborinan-2-il)oxi)propano (Etapa 1, 10,0 g, 36,9 mmol) y borato de trimetilo (3,84 g, 36,9 mmol) se agitó a TA durante 0,5 h. A continuación, se diluyó la RM con Et_2O (110 ml), se enfrió con un baño de nieve carbónica / acetona y se añadió gota a gota durante 1 h una solución de yoduro de (metild_3)magnesio en Et_2O (1 M, 111 ml, preparado a partir de yoduro de d_3-metilo y Mg, e iniciado con I_2). La RM se agitó a -75 °C durante 2 h más, luego se dejó calentar a TA y se añadió gota a gota una solución de HCl en Et_2O (2M, 55,4 ml, 111 mmol). Tras agitar a TA durante 1 h, la RM se filtró y el volumen del filtrado se redujo en un evaporador rotatorio a una presión de 70 kPa (700 mbar) con una temperatura del baño de 35 °C. El residuo se transfirió a un aparato de destilación y se destiló fraccionadamente con un vacío de 1 kPa (100 mbar). El compuesto del título se recogió n forma de un aceite transparente de color amarillo pálido que destilaba entre 40-45 °C.

^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,00 (t, 4H), 1,96 (quintuplete, 2 H).

Intermedio AW: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-yodo-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-a]piridina]

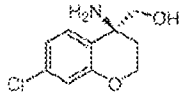


Una mezcla de (*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina] (Ejemplo 39, 150 mg, 320 µmol), CuI (30 mg, 160 mmol), NaI (96 mg, 639 µmol) y*trans-N,N*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (5 µl, 32 µmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó en un tubo sellado a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. A la RM enfriada se le añadió CuI adicional (30 mg, 160 mmol), NaI (96 mg, 639 µmol) y *trans-N,N*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (5 µl, 32 µmol) y se continuó calentando a 110 °C durante 18 horas más. La RM enfriada se repartió entre DCM y NH_3 acuoso al 30 %, la fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron haciéndolas pasar a través de un cartucho de separación de fases y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho SNAP de 50 g de SiO_2, eluyente hexano: EtOAc 100:0 a 50:50), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS: Tr = 3,70 min; MS m/z $[M+H]^+$ 517,0; UPLC-MS 4.

Intermedio AX: (*S*)-(7-cloro-4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)croman-4-il)metanol

Etapa 1: (*S*)-(4-amino-7-clorocroman-4-il)metanol



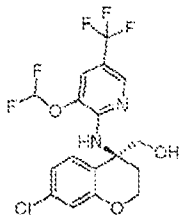
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Intermedio M, etapa 7, sustituyendo el ácido 7-amino-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina-7-carboxílico (Intermedio M, etapa 6) por ácido 4-amino-7-clorocromano-4-carboxílico (Intermedio AU1).

Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral: (instrumento: SFC preparativa MG; columna: Chiralpak IC, 250 x 30 mm D.I., 5 µm, 38 °C; eluyente: CO_2/MeOH (+ 0,1 % de NH_4OH) 75:25; caudal: 60 ml/min; detección: 220 nm), obteniéndose el compuesto del título como primer pico de elución, en forma de un polvo de color beige.

LC-MS: Tr = 0,43 min; MS m/z $[M+H]^+$ 214,1/ 216,1; UPLC-MS 1.

HPLC quiral: C-SFC 10: Tr = 3,48 min; con (R)-(4-amino-7-clorocroman-4-il)metanol como segundo pico de elución, Tr = 3,77 min; C-SFC 10.

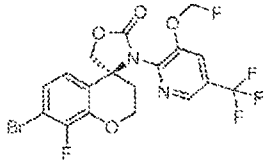
Etapa 2 y 3: (*S*)-(7-cloro-4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)croman-4-il)metanol



El compuesto del título se preparó por un método similar al de los Intermedios AR y AS sustituyendo el (*S*)-(4-amino-7-bromo-8-fluorocroman-4-il)metanol (Intermedio AT) por (*S*)-(4-amino-7-clorocroman-4-il)metanol (Etapa 1). El producto en bruto se utilizó sin purificar en la siguiente etapa.

LC-MS: Tr = 1,25 min; MS m/z $[M+H]^+$ 425,1/ 427,1; UPLC-MS 1.

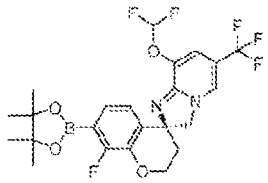
Intermedio AY: (*S*)-7-bromo-8-fluoro-3'-(3-(fluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)espiro[croman-4,4'-oxazolidin]-2'-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del intermedio N sustituyendo la (*S*)-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-oxazolidin]-2'-ona (intermedio I) por (*S*)-7-bromo-8-fluoroespiro[cromano-4,4'-oxazolidin]-2'-ona (intermedio AS). El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 70:30).

LC-MS: Tr = 1,24 min; MS m/z $[M+HCO_2^-]^-$ 539,3 / 541,2; UPLC-MS 1.

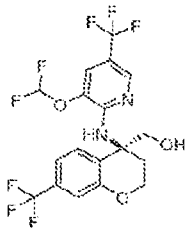
Intermedio AZ: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



En un vial para microondas, se mezcló (*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina] (Ejemplo 39, 500 mg, 1,07 mmol), bis(pinacolato)diboro (541 mg, 2,13 mmol), aducto de $PdC1_2(dppf).CH_2C1_2$ (43,5 mg, 0,05 mmol) y KOAc (314 mg, 3,20 mmol). El vial se colocó en atmósfera de argón y se añadió 1,4-dioxano (8 ml) y se cerró el vial. La RM se agitó a 100 °C durante 5 h. La RM se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo 2 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. El compuesto se utilizó sin purificar en la siguiente etapa.

LC-MS: Tr = 0,96 min; MS m/z $[M+H]^+$ 517,2; UPLC-MS 1.

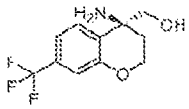
Intermedio BA: (*S*)-(4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-7-(trifluorometil)croman-4-il)metanol



El compuesto del título se preparó por un método similar al de los intermedios AR y AS sustituyendo el (*S*)-(4-amino-7-bromo-8-fluorocroman-4-il)metanol (intermedio AT) por (*S*)-(4-amino-7-(trifluorometil)chroman-4-il)metanol (intermedio BB). El producto en bruto se utilizó sin purificar en la siguiente etapa.

LC-MS: Tr = 1,27 min; MS m/z $[M+H]^+$ 459,1; UPLC-MS 1.

Intermedio BB: (*S*)-(4-amino-7-(trifluorometil)croman-4-il)metanol



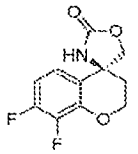
El compuesto del título se preparó por un método similar al del Intermedio M, etapa 7, sustituyendo el ácido 7-amino-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-carboxílico (Intermedio M, etapa 6) por ácido 4-amino-7-(trifluorometil)cromano-4-carboxílico (Intermedio AU2). Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral (instrumento: SFC preparativa THAR 200; columna: Chiralpak 1C, 10 µm, 300 x 50 mm D.I., 38 °C; eluyente: CO_2/MeOH (+ 0,1 % de NH_4OH) 85:15; caudal: 200 ml/min; detección: 220 nm), obteniéndose el compuesto del título como el primer pico en eluir.

LC-MS: Tr = 0,54 min; MS m/z $[M+H]^+$ 248,2; UPLC-MS 1.

SFC quiral: Tr = 2,11 min; con (*R*)-(4-amino-7-(trifluorometil)croman-4-il)metanol como segundo pico de elución, Tr = 2,34 min; C-SFC 43.

Intermedio BC: (*S*)-(4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-7,8-difluorocroman-4-il)metanol

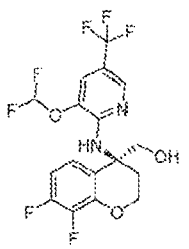
Etapa 1: (*S*)-7,8-difluoroespiro[cromano-4,4'-oxazolidin]-2'-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al de los intermedios AS sustituyendo el (*S*)-(4-amino-7-bromo-8-fluorocroman-4-il)metanol (intermedio AT) por (*S*)-(4-amino-7,8-difluorocroman-4-il)metanol (intermedio BD). El producto en bruto se utilizó sin purificar en la siguiente etapa.

LC-MS: Tr = 0,72 min; MS m/z $[M-H]^-$ 240,1; UPLC-MS 1.

Etapas 2 y 3: (*S*)-(4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-7,8-difluorocroman-4-il)metanol

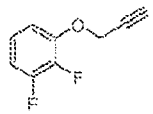


El compuesto del título se preparó por un método similar al de los Intermedios AR sustituyendo la (*S*)-7-bromo-8-fluoroespiro[cromano-4,4'-oxazolidin]-2'-ona (Intermedio AS) por (*S*)-7,8-difluoroespiro[cromano-4,4'-oxazolidin]-2'-ona (Etapa 1). El producto en bruto se utilizó sin purificar en la siguiente etapa.

LC-MS: Tr = 1,19 min; MS m/z $[M+H]^+$ 427,2; UPLC-MS 1.

El intermedio BC, etapa 1 (*S*)-7,8-difluoroespiro[cromano-4,4'-oxazolidin]-2'-ona también puede sintetizarse mediante la siguiente ruta alternativa:

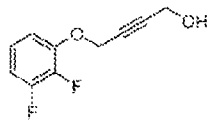
Etapa 1: 1,2-difluoro-3-(prop-2-in-1-iloxi)benceno



Una mezcla de 2,3-difluorofenol (20 g, 151 mmol), 3-bromoprop-1-ino al 80 % en tolueno (21,1 ml, 196 mmol) y K_2CO_3 (41,6 g, 301 mmol) en DMF (350 ml) se calentó a 50 °C durante 2,5 h. La RM enfriada se diluyó con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se absorbió en gel de sílice a partir de DCM y se purificó mediante cromatografía en fase normal (sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 60:40), obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

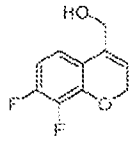
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24 - 7,00 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 3,65 (s, 1H).

Etapa 2: 4-(2,3-difluorofenoxi)but-2-in-1-ol



Se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi en hexano (1,6M, 52,5 ml, 84 mmol) a una solución de 1,2-difluoro-3-(prop-2-in-1-iloxi)benceno (Etapa 1, 11,88 g, 69,9 mmol) en THF (253 ml), enfriado con un baño de etanol y nieve carbónica, a una velocidad tal que se mantuviera la temperatura interna por debajo de -60 °C. La RM se agitó durante 45 min a -70 °C antes de añadir paraformaldehído (3,15 g, 105 mmol). A continuación, la RM se calentó hasta TA y se agitó a TA durante 18 h. La RM se repartió entre solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y EtOAc, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (gel de sílice, heptano:EtOAc 100:0 a 20:80), obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que se solidificó al reposar a 4 °C.

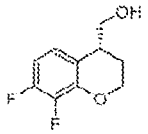
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 - 6,98 (m, 3H), 5,24 (t, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,12 (d, 2H). Etapa 3: (7,8-difluoro-2*H*-cromen-4-il)metanol



Una mezcla de 4-(2,3-difluorofenoxi)but-2-in-1-ol (Etapa 2, 22,2 g, 104 mmol) y yoduro de indio(III) (6,09 g, 31,3 mmol) en 1,2-DCE (651 ml) se calentó a 60 °C durante 2 días. Se añadió gel de sílice directamente a la RM enfriada, que se evaporó a continuación. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 10:90), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,95 - 6,86 (m ,1H), 5,91 - 5,87 (m, 1H), 5,27 (t, 1H), 4,89 (dt, 2H), 4,26 (d, 2H).

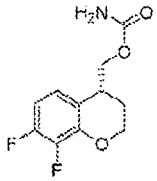
Etapa 4: (*R*)-(7,8-difluorocroman-4-il)metanol



Una mezcla de $Rh(NBD)_2BF_4$ (215 mg, 575 µmol) y (*S*,*R*,*R*)-Chenphos (429 mg, 575 µmol) en DCM (150 ml) se agitó bajo atmósfera de N_2 a TA durante 30 min en un autoclave Hastelloy. Se añadió una solución de (7,8-difluoro-2*H*-cromen-4-il)metanol (Etapa 3, 6,0 g, 28,8 mmol) en DCM (25 ml) y se introdujo una atmósfera de H_2 hasta una presión de 2500 kPa (25 bar). La RM se agitó a una presión de H_2 de 2500 kPa (25 bar) a temperatura ambiente durante 16 horas. El recipiente de reacción se enjuagó con N_2 y la RM se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y DCM, la capa acuosa se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron pasándolas por un separador de fases y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 0:100), obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,89 - 6,80 (m ,1H), 4,87 (t, 1H), 4,31 - 4,14 (m, 2H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 3,56 - 3,38 (m, 1H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 2H).

Etapa 5: (*R*)-(7,8-difluorocroman-4-il)carbamato de metilo

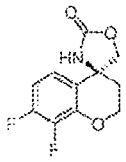


Se añadió isocianato de tricloroacetilo (8,49 ml, 71,2 mmol) gota a gota a una solución de (*R*)-(7,8-difluorocroman-4-il)metanol (Etapa 4, 12,51 g, 59,5 mmol) en 1,2-DCE (171 ml) enfriado con un baño de hielo y la RM se agitó durante 1 h a 0 °C. A continuación, se añadió K_2CO_3 (2,46 g, 17,81 mmol) y la RM se agitó durante 10 min a 0 °C, antes de añadir lentamente MeOH (171 ml) y agua (49 ml) y agitar la RM a TA durante 18 horas. La RM se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y DCM, la capa acuosa se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron pasando por un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (gel de sílice, heptano:EtOAc 100:0 a 0:100), obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco con un ee del 89 %.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13 - 7,08 (m, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 1H), 6,54 (s, a, 2H), 4,34 - 4,03 (m, 4H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,08 - 1,83 (m, 2H).

La pureza óptica se determinó mediante HPLC quiral (C-HPLC 21) con el compuesto del título como enantiómero de segunda elución, Tr = 1,98 min, y (*S*)-(7,8-difluorocroman-4-il)carbamato de metilo como enantiómero de primera elución, Tr = 1,80 min.

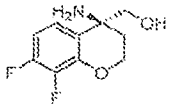
Etapa 6: (*S*)-7,8-difluoroespiro[cromano-4,4'-oxazolidin]-2'-ona



Una mezcla de (*R*)-(7,8-difluorocroman-4-il)metilcarbamato (Etapa 5, 4,3 g, 17,15 mmol), diacetoxiyodobenceno (7,73 g, 24,0 mmol), MgO (1,59 g, 39,4 mmol) y el aducto de DCM y dímero de trifenilacetato de rodio(II) (617 mg, 429 µmol) en DCM (90 ml) se calentó con agitación a 45 °C en atmósfera de argón durante 18 horas. Se añadieron más diacetoxiyodobenceno (2,32 g, 7,2 mmol), MgO (0,80 g, 19,7 mmol) y aducto de DCM y dímero de trifenilacetato de rodio(II) (123 mg, 86 µmol) y se continuó calentando a 45 °C durante 24 horas más. La RM enfriada se filtró a través de Hyflo, y el filtrado se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y DCM. La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron pasándolas por un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente DCM:MeOH 100:0 a 85:15 seguido de una segunda columna eluyendo con DCM:EtOAc 100:0 a 50:50), obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color beige.

LC-MS: Tr = 0,72 min; MS m/z $[M-H]^-$ 240,1; UPLC-MS 1.

Intermedio BD: (S)-(4-amino-7,8-difluorocroman-4-il)metanol

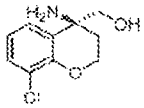


El ácido 4-amino-7,8-difluorocromano-4-carboxílico (intermedio AU3, 24,6 mmol) se suspendió en THF (123 ml) y se enfrió a 0 - 5 °C (baño de hielo), se añadió lentamente BH_3.THF (1M en THF, 61,6 ml, 61,6 mmol) a través de un embudo de goteo en atmósfera de nitrógeno y se dejó que la suspensión de color amarillo se calentara hasta TA y se agitó durante 16 h. Se añadió lentamente MeOH (220 ml), la mezcla se agitó a TA durante 2 h y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (220 ml) y se añadió resina Biotage MP-SOsH (carga 4,56 mmol/g, 28,6 g). La mezcla se agitó a TA durante 3 h, se filtró y se lavó con MeOH. La resina (lote-1) se reservó. El filtrado se evaporó, se disolvió en MeOH (220 ml) y se trató de nuevo con resina Biotage MP-SOsH (carga 4,56 mmol/g, 28,6 g), se agitó durante 2 días y se filtró, obteniéndose el lote-2 de resina. Los lotes de resina 1 y 2 se combinaron y se añadió una solución de NH_3 (2N en MeOH, 100 ml), la mezcla se agitó durante 15 min a TA y se filtró. El filtrado se evaporó, obteniéndose (*rac*)-(4-amino-7,8-difluorocroman-4-il)metanol en forma de un sólido de color beige. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral: (instrumento: VWR LaPrep HPLC prep; columna: Chiralpak AD 20 µm, 7,65 x 39,3 cm; eluyente: heptano:EtOH:MeOH 85:7,5:7,5 + Et_2NH al 0,05 %; caudal: 120 ml/min; detección: 220 nm), obteniéndose el compuesto del título como segundo pico de elución, en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS: Tr = 0,42 min; MS m/z $[M+H]^+$ 216,1; UPLC-MS 1.

HPLC quiral: Tr = 13,8 min; con (R)-(4-amino-7,8-difluorocroman-4-il)metanol como primer pico de elución, Tr = 7,8 min; C-HPLC 44.

Intermedio BE: (*S*)-(4-amino-8-clorocroman-4-il)metanol

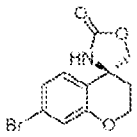


El compuesto del título se preparó por un método similar al del Intermedio M, etapa 7, sustituyendo el ácido 7-amino-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-carboxílico (Intermedio M, etapa 6) por ácido 4-amino-8-clorocromano-4-carboxílico (Intermedio AU4). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral: (instrumento: Gilson Trilution; columna: Chiralpak AD-H 5 µm, 30 x 250 mm; eluyente: Heptano:EtOH: MeOH 80:10:10 + EtzNH al 0,1 %; caudal: 20 ml / min; detección: 220 nm), obteniéndose el compuesto del título como el segundo pico en eluir. LC-MS: Tr = 0,40 min; MS m/z$[M-NH_2]^+$ 197,1 / 199,2; UPLC-MS 1.

HPLC quiral preparativa: Tr = 12,2 min; con (R)-(4-amino-8-clorocroman-4-il)metanol como primer pico de elución, Tr = 8,27 min.

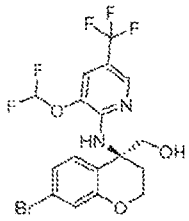
Intermedio BF: (*S*)-(7-bromo-4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)croman-4-il)metanol

Etapa 1: (*S*)-7-bromoespiro[croman-4,4'-oxazolidin]-2'-ona



La (*S*)-7-bromoespiro[croman-4,4'-oxazolidin]-2'-ona se preparó de forma análoga al método descrito para el intermedio I sustituyendo el (S)-(1-amino-5-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol (intermedio J) por (*S*)-(4-amino-7-bromocroman-4-il)metanol (intermedio BG). El producto en bruto se utilizó sin purificar en la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d_6) δ 7,33 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,21 - 4,07 (m, 1H), 3,09 (dq, 2H), 2,22 (dd, 2H).

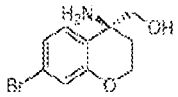
Etapa 2: (*S*)-(7-bromo-4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)croman-4-il)metanol



El compuesto del título se preparó por un método similar al de los Intermedios AR y AS sustituyendo el (*S*)-(4-amino-7-bromo-8-fluorocroman-4-il)metanol (Intermedio AT) por (*S*)-(4-amino-7-bromocroman-4-il)metanol (Etapa 1). El material aislado se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación.

LC-MS: Tr = 1,29 min; MS m/z $[M+H]^+$ 469,2 / 471,2; UPLC-MS 1.

Intermedio BG: (*S*)-(4-amino-7-bromocroman-4-il)metanol

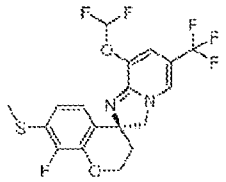


El compuesto del título se preparó por analogía con el método descrito para el Intermedio M, etapa 7, sustituyendo el ácido 7-amino-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[c]piridin-7-carboxílico (Intermedio M, etapa 6) por ácido 4-amino-7-bromocromano-4-carboxílico (Intermedio AU5). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral: (instrumento: Sistema HPLC Gilson Trilution; columna: Chiralpak ID, 5 µm, 250 x 20 mm 25 °C; eluyente: heptano:EtOH 80:20 + Et_2NH al 0,1 %; caudal: 10 ml/min; Detección: 220 nm), obteniéndose el compuesto del título como el primer pico en eluir.

LC-MS: Tr = 0,50 min; MS m/z $[M+H]^+$ 258,0 / 260,0; UPLC-MS 1.

SFC quiral: Tr = 6,9 min; con (*R*)-(4-amino-7-bromocroman-4-il)metanol eluyendo como segundo pico, Tr = 13,0 min; C-SFC 50.

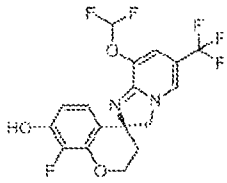
Intermedio BH: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-(metiltio)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]



Una mezcla de (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-yodo-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina] (Intermedio AW, 134 mg, 259 µmol), CuI (53 mg, 272 µmol) y DABCO (58 mg, 517 µmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 140 °C durante 24 horas en un recipiente sellado bajo atmósfera de N_2. La RM enfriada se diluyó con DCM, la fase orgánica se lavó con H_2O y después con salmuera, se secó pasándola por un cartucho de separación de fases y se concentró, obteniéndose el compuesto del título, que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LC-MS: Tr = 0,80 min; MS m/z $[M+H]^+$ 436,9; UPLC-MS 1.

Intermedio BI: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro|croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridin]-7-ol



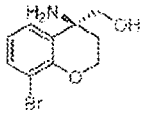
Se cargó un vial para microondas con (*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina] (Ejemplo 39, 50 mg, 0,11 mmol), morfolina (11 µl, 0,13 mmol), RuPhos-Pd-G3 (8,9 mg, 10,7 µmol), RuPhos (5 mg, 10,7 µmol) y *terc*-butóxido sódico (15,4 mg, 0,16 mmol) en THF (1 ml). El vial se

enjuagó con nitrógeno, se selló y la RM se agitó a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 1,5 h. Se añadieron de nuevo morfolina (11 µl, 0,13 mmol), RuPhos-Pd-G3 (8,9 mg, 10,7 µmol), RuPhos (5 mg, 10,7 µmol) y terc-butóxido sódico (60 mg, 0,63 mmol) y la RM se agitó de nuevo a 100 °C bajo calentamiento por microondas durante 2 h. La RM se vertió en agua y se extrajo 2 veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal (columna de 12 g de SiO_2, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 0: 100 y después DCM:MeOH 100:0 a 90: 10), obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 2,30 (m, 2H). LC-MS: Rt = 0,70 min; MS m/z $[M+H]^+$ 426,2; UPLC-MS 1.

Intermedio BJ: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridin]-8-carbaldehído

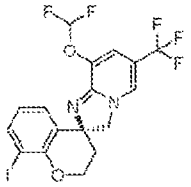
Etapa 1: (*S*)-(4-amino-8-bromocroman-4-il)metanol



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Intermedio M, etapa 7, sustituyendo el ácido 7-amino-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[c]piridin-7-carboxílico (Intermedio M, etapa 6) por el ácido *rac*-4-amino-8-bromocromano-4-carboxílico (Intermedio AU6). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral: (instrumento: Gilson Trilution; columna: Chiralpak AD-H 5 µm, 25 x 250 mm; eluyente: heptano:EtOH:MeOH 80: 10: 10 + Et_2NH al 0,1 %; caudal: 15 ml/min; detección: 220 nm), obteniéndose el compuesto del título como el segundo pico en eluir. LC-MS: Tr = 1,32 min; MS m/z $[M+H]^+$ 241,0 / 242,9; UPLC-MS 4.

HPLC quiral: Tr = 11,40 min; con (*R*)-(4-amino-8-bromocroman-4-il)metanol como segundo pico de elución, Tr = 7,92 min; C-HPLC 12.

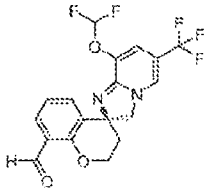
Etapa 2: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-yodo-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo-1,2*a*]piridina]



El compuesto del título se preparó por un método similar al de los intermedios AS, AR, Y y AW sustituyendo el (*S*)-(4-amino-7-bromo-8-fluorocroman-4-il)metanol (intermedio AT) por (*S*)-(4-amino-8-bromocroman-4-il)metanol (etapa 1). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color beige tras la cromatografía en fase normal (columna de sílice, eluyente hexano:TBME 90:10 a 30:70).

LC-MS: Tr = 0,83 min; MS m/z $[M+H]^+$ 499,0; UPLC-MS 1.

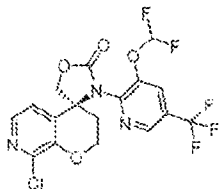
Etapa 3: (*S*)-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-a]piridina] -8-carbaldehído



Se añadió gota a gota una solución de n-BuLi en hexanos (1M, 298 µl, 298 µmol) a una solución de (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-yodo-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-a]piridina] (Etapa 1, 150 mg, 271 µmol) en THF (2,5 ml) enfriado con un baño de acetona con nieve carbónica, bajo presión positiva de argón. La RM se agitó a -75 °C durante 10 min y se añadió DMF (210 µl, 2,71 mmol). Tras agitar durante 1 h a -75 °C se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado y la mezcla se extrajo 3 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se

secaron pasándolas por un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (columna de 4 g de SiOz, eluyente hexano:TBME 90:10 a 10:90), obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color beige. LC-MS: Tr = 0,64 min; MS m/z $[M+H]^+$ 401,2; UPLC-MS 1.

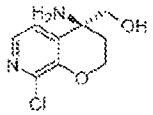
Intermedio BK: (*S*)-8'-cloro-3-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2',3'-dihidroespiro[oxazolidin-4,4'-pirano[2,3-c]piridin]-2-ona



El compuesto del título se preparó por métodos similares a los de los intermedios AS y AR sustituyendo el (*S*)-(4-amino-7-bromo-8-fluorocroman-4-il)metanol (intermedio AT) por (*S*)-(4-amino-8-cloro-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-c]piridin-4-il)metanol (intermedio BL). El compuesto del título se obtuvo tras cromatografía en fase normal (columna de sílice, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 50:50).

LC-MS: Tr = 1,07 min; MS m/z $[M+H]^+$ 452,1 / 454,0; UPLC-MS 1.

Intermedio BL: (S)-(4-amino-8-cloro-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,*3-c*]piridin-4-il)metanol



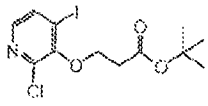
El compuesto del título se preparó por métodos similares a los de los Intermedios AU y M, etapa 7 sustituyendo la 7-bromo-8-fluorocroman-4-ona por 8-cloro-2,3-dihidro-4*H*-pirano[2,3-c]piridin-4-ona (Intermedio BM). Utilizando la ruta con el auxiliar (S)-sulfinamida de Ellman la proporción enantiomérica fue de 3:2 S:R. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral: (instrumento: Sistema HPLC Knauer; columna: Chiralpak IC 20 µm, 375 x 76,5 mm; eluyente: heptano:iPrOH 70:30 + Et_2NH al 0,1 % durante 120 min y después 50:50 durante 50 min; caudal: 120 ml/min; detección: 280 nm), obteniéndose el compuesto del título como el primer pico en eluir.

LC-MS: Tr = 0,32 min; MS m/z $[M+H]^+$ 215,1 / 217,1; UPLC-MS 2.

HPLC quiral: Tr = 6,70 min; con (*R*)-(4-amino-8-cloro-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-4-il)metanol como segundo pico de elución, Tr = 17,2 min; C-HPLC 15.

Intermedio BM: 8-cloro-2,3-dihidro-4*H*-pirano[2,3-c]piridin-4-ona

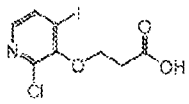
Etapa 1: 3-((2-cloro-4-yodopiridin-3-il)oxi)propanoato de *terc*-butilo



A una solución de 2-cloro-4-yodopiridin-3-ol (intermedio BN, 7,3 g, 28,6 mmol), DIAD (6,67 ml, 34,3 mmol) y PPh_3 (8,99 g, 34,3 mmol) en THF (120 ml) a 20 °C se le añadió 3-hidroxipropanoato de *terc*-butilo (5,06 ml, 34,3 mmol). La RM se agitó durante 2 h, después se añadieron adicionalmente 3-hidroxipropanoato de *terc*-butilo (0,42 ml, 2,86 mmol), PPh3 (749 mg, 2,86 mmol) y DIAD (0,56 ml, 2,86 mmol). La RM se agitó durante 0,5 h adicionales, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 80:20), obteniéndose el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 1,24 min; MS m/z $[M+H]^+$ 384,1 / 386,1; UPLC-MS 1.

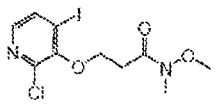
Etapa 2: Ácido 3-((2-cloro-4-yodopiridin-3-il)oxi)propanoico



A una solución de 3-((2-cloro-4-yodopiridin-3-il)oxi)propanoato de *terc*-butilo (Etapa 1, 10,58 g, 27,3 mmol) en DCM (120 ml) a 20 °C se le añadió CF_3CO_2H (42,1 ml, 546 mmol). La RM se agitó durante 1,5 h a 20 °C y se concentró, obteniéndose el compuesto del título, que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LC-MS: Tr = 0,74 min; MS m/z $[M+H]^+$ 328,0/ 330,0; UPLC-MS 1.

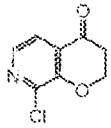
Etapa 3: 3-((2-cloro-4-yodopiridin-3-il)oxi)-*N*-metoxi-*N*-metilpropanamida



A una solución de ácido 3-((2-cloro-4-yodopiridin-3-il)oxi)propanoico (Etapa 2, 13,67 g, 27,2 mmol) en DCM (90 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (4,77 ml, 54,5 mmol) y DMF (105 µl, 1,36 mmol). La RM se agitó durante 1 h a 20 °C y se concentró. El residuo se redisolvió en DCM (90 ml) y la solución resultante se añadió a una solución en agitación de $NaHCO_3$ (4,81 g, 57,2 mmol) y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (2,92 g, 30,0 mmol) en agua (90 ml). La RM se agitó durante 1 h a 20 °C, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron pasando por un cartucho de separación de fases y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente c-hexano:EtOAc 100;0 a 70:30), obteniéndose el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 0,88 min; MS m/z $[M+H]^+$ 371,1 / 373,1; UPLC-MS 1.

Etapa 4: 8-cloro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-4(*3H*)-ona

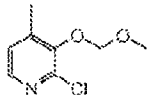


A una solución de 3-((2-cloro-4-yodopiridin-3-il)oxi)-*N*-metoxi-*N*-metilpropanamida (Etapa 3, 9,38 g, 24,55 mmol) en THF (120 ml) enfriado con una tanda de nieve carbónica/acetona se añadió gota a gota una solución de nBuLi en hexano (1,6M, 30,7 ml, 49,1 mmol) a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de - 70 °C. La RM se agitó durante 1 h a -75 °C, se inactivó añadiendo NH_4Cl acuoso saturado, se calentó hasta ta, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El compuesto del título se obtuvo tras cromatografía en fase normal (columna de sílice, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 0:100).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 4,80 - 4,74 (m, 2H), 3,01 - 2,92 (m, 2H).

Intermedio BN: 2-cloro-4-yodopiridin-3-ol

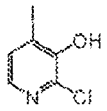
Etapa 1: 2-cloro-4-yodo-3-(metoximetoxi)piridina



Se añadió gota a gota una solución de n-BuLi en hexanos (1,6M, 23,5 ml, 37,6 mmol) a una solución de 2-cloro-3-(metoximetoxi)piridina (5,93 g, 34,2 mmol) en THF (100 ml) enfriada con un baño de nieve carbónica / acetona. La RM se agitó durante 1 h a -78 °C y después se añadió gota a gota una solución de I_2 (13,0 g, 51,2 mmol) en THF (50 ml) y la RM se agitó a - 78 °C durante 2 h más. La RM se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado, se calentó a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10% y luego con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente c-hexano/EtOAc 100/0 a 70/30), obteniéndose el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 0,96 min; MS m/z $[M+H]^+$ 300,0 / 302,0; UPLC-MS 1.

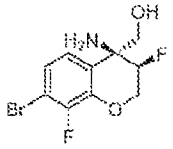
Etapa 2: 2-cloro-4-yodopiridin-3-ol



A una solución de 2-cloro-4-yodo-3-(metoximetoxi)piridina (Etapa 1, 8,6 g, 28,5 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió HCl en 1,4-dioxano (4M, 71 ml, 285 mmol) a TA. La RM se agitó durante 0,5 h a TA y luego se concentró. El residuo se recogió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se lavó con EtOAc, la capa acuosa se acidificó con HCl 1N (pH 2-3), se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, obteniéndose el compuesto del título que se utilizó directamente sin purificación adicional.

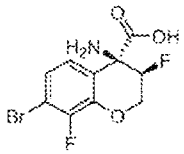
LC-MS: Tr = 0,69 min; MS m/z $[M+H]^+$ 255,9 / 258,0; UPLC-MS 1.

Intermedio B□: ((3*R*,4*S*)-4-amino-7-bromo-3,8-difluorocroman-4-il)metanol



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Intermedio M, etapa 7, sustituyendo el ácido 7-amino-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-carboxílico (Intermedio M, etapa 6) por el ácido (3*R*,4*S*)-4-amino-7-bromo-3,8-difluorocromano-4-carboxílico (Intermedio BP). El compuesto del título se utilizó directamente sin purificación adicional. LC-MS: Tr = 0,51 min; MS m/z $[M+H]^+$ 338,1 / 340,1; UPLC-MS 1.

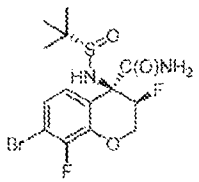
Intermedio BP: Ácido (3*R*,4S)-4-amino-7-bromo-3,8-difluorocromano-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Intermedio AU, Etapa 4, sustituyendo la 7-bromo-4-((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-8-fluorocroman-4-carboxamida (Intermedio AU, Etapa 3) por (3*R*,4*S*)-7-bromo-4-(((*S*)-*terc*-butilsulfinil)amino)-3,8-difluorocromano-4-carboxamida (Intermedio BQ). La sal de clorhidrato del compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige pálido que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LC-MS: Tr = 0,47 min; MS m/z $[M+H]^+$ 308,0 / 310,0; UPLC-MS 1.

Intermedio B□: (3*R*,4*S*)-7-bromo-4-(((*S*)-*terc*-butilsulfinil)amino)-3,8-difluorocromano-4-carboxamida



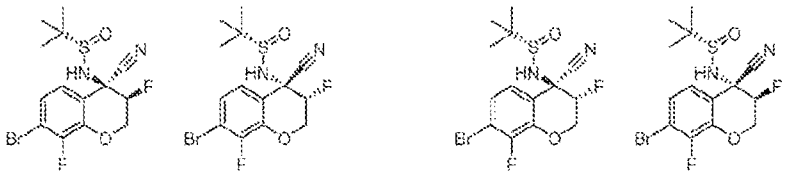
Una mezcla de (*S*)-A-((3*S*,4*R*)-7-bromo-4-ciano-3,8-difluorocroman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida y (*S*)-*N*-((3*R*,4*S*)-7-bromo-4-ciano-3,8-difluorocroman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermedio BR, 1,45 g, 3,17 mmol) y acetamida (1,22 g, 19,0 mmol) y PdCh (140 mg, 475 µmol) en THF (40 ml) y agua (13 ml) se calentó a 50 °C durante 140 min en una atmósfera de N_2 en un vial sellado. La RM enfriada se diluyó con salmuera, se extrajo con DCM, se secaron las capas orgánicas combinadas y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente DCM:(TBME:EtOH 2:1) 100:0 a 50:50), obteniéndose el compuesto del título como segundo pico de elución, en forma de una espuma de color beige.

LC-MS: Tr = 0,85 min; MS m/z $[M+H]^+$ 411,1 / 413,1; UPLC-MS 1.

La (3*S*,4*R*)-7-bromo-4-(((*S*)-*terc*-butilsulfinil)amino)-3,8-difluorocromano-4-carboxamida se obtuvo como el primer pico de elución, en forma de una espuma de color beige.

LC-MS: Tr = 0,88 min; MS m/z $[M+H]^+$ 411,1 / 413,1; UPLC-MS 1.

Intermedios BR y BS: (*S*)-*N*-((3*S*,4*R*)-7-bromo-4-ciano-3,8-difluorocroman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida y (*S*)-*N*-((3*R*,4*S*)-7-bromo-4-ciano-3,8-difluorocroman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida y (*S*)-*N*-((3*S*,4*S*)-7-bromo-4-ciano-3,8-difluorocroman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida y (*S*)-*N*-((3*R*,4*R*)-7-bromo-4-ciano-3,8-difluorocroman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida



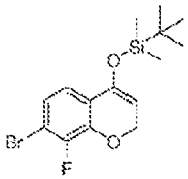
A una solución de (*S*)-*N*-((*R*)-7-bromo-3,8-difluorocroman-4-illdeno)-2-metilpropan-2-sulfinamida y (*S*)-*N*-((*S*)-7-bromo-3,8-difluorocroman-4-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermedio BT, 3,64 g, 8,24 mmol) en DCM (40 ml) se le añadieron CsF (2,5 g, 16,5 mmol), trimetilsililcianuro (5,52 ml, 41,2 mmol) y *terc*-BuOH (1,58 ml, 16,5 mmol) a TA bajo presión positiva de N_2: PRECAUCIÓN: PUEDE LIBERAR HCN La RM se agitó durante 4,5 h a TA, se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (150 ml), se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (columna SNAP de 50 g de SiO_2, eluyente hexano:TBME 100:0 a 0:100), obteniéndose el Intermedio BT recuperado como primer pico de elución. El intermedio BR ((*S*)-*N*-((3*S*,4*R*)-7-bromo-4-ciano-3,8-difluorocroman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida y (*S*)-*N*-((3*R*,4*S*)-7-bromo-4-ciano-3,8-difluorocroman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida, relación 6:4) se obtuvo como segundo pico de elución, en forma de una espuma de color blanco.

LC-MS: Tr = 1,01 y 1,02 min; MS m/z $[M+H]^+$ 393,1 / 395,1; UPLC-MS 1.

El intermedio BS ((*S*)-*N*-((3*S*,4*S*)-7-bromo-4-ciano-3,8-difluorocroman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida y (*S*)-*N*-((3*R*,4*R*)-7-bromo-4-ciano-3,8-difluorocroman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida, relación 6:4) se obtuvo como tercer pico de elución, en forma de un sólido de color rosa. LC-MS: Tr = 1,01 y 1,02 min; MS m/z $[M+H]^+$ 393,1 / 395,1; UPLC-MS 1.

Intermedio BT: (*S*)-*N*-((*R*)-7-bromo-3,8-difluorocroman-4-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida y (*S*)-*N*-((*S*)-7-bromo-3,8-difluorocroman-4-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida

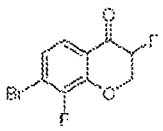
Etapa 1: ((7-bromo-8-fluoro-2*H*-cromen-4-il)oxi)(*terc*-butil)dimetilsilano



Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo (7,1 ml, 30,6 mmol) a una solución de 7-bromo-8-fluorocroman-4-ona (Intermedio AU etapa 2, 5,0 g, 20,40 mmol) y Et_3N (14,1 ml, 102 mmol) en DCM (50 ml) enfriado con un baño de hielo. La RM se agitó durante 10 min a 0 °C, se retiró el baño refrigerante y se continuó agitando durante 20 min más. La RM se diluyó con H_2O, la fase orgánica se lavó con H_2O y después con salmuera, se secó pasando por un cartucho de separación de fases y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho de 50 g de SiOz SNAP, eluyente hexano: EtOAc 100:0 a 90:10), obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 5,14 (t, 1H), 4,92 (d, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,22 (s, 6H).

Etapa 2: rac-7-bromo-3,8-difluorocroman-4-ona

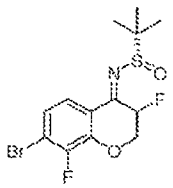


Se añadió Selectfluor (7,25 g, 20,46 mmol) a una solución de ((7-bromo-8-fluoro-2H-cromen-4-il)oxi)(terc-butil)dimetilsilano (Etapa 1, 7,0 g, 19,48 mmol) en AcCN (50 ml) enfriado con un baño de hielo y bajo presión positiva de N_2. La RM se agitó durante 30 min a 0 °C y después se evaporó. El residuo se recogió en DCM, la capa

orgánica se lavó con H_2O y después 2 veces con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó pasándola por un cartucho de separación de fases y se concentró, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que se utilizó directamente sin más purificación.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 5,57 - 5,35 (m, 1H), 5,02 - 4,77 (m, 2H).

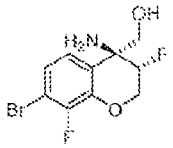
Etapa 3: (*S*)-*N*-((*R*)-7-bromo-3,8-difluorocroman-4-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida y (*S*)-*N*-((*S*)-7-bromo-3,8-difluorocroman-4-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



Una mezcla de *rac*-7-bromo-3,8-difluorocroman-4-ona (Etapa 2, 4,98 g, 18,93 mmol), (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,81 g, 22,72 mmol) y tetraetoxititanio (10,36 g, 45,4 mmol) en THF (10 ml) se calentó a 72 °C (temperatura del termobloque) durante 4,5 h con una corriente continua de N_2 a través de la parte superior del recipiente de reacción. A continuación, la RM enfriada se diluyó con EtOAc, se vertió en salmuera y la mezcla se agitó durante 15 min a TA. La suspensión resultante se filtró a través de Hyflo y se lavó con EtOAc. El filtrado bifásico se separó y la capa orgánica se lavó con H_2O y luego con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (2 cartuchos de 50 g de SiO_2 SNAP, eluyente hexano:EtOAc 100:0 a 70:30), obteniéndose los compuestos del título en forma de una espuma de color amarillo en una proporción de 3:2.

LC-MS: Tr = 1,18 y 1, 20 min; MS m/z $[M+H]^+$ 366,0 / 368,0; UPLC-MS 1.

Intermedio BU: ((3*S*,4*S*)-4-amino-7-bromo-3,8-difluorocroman-4-il)metanol



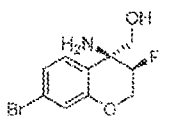
El compuesto del título se preparó por métodos similares a los de los intermedios BO, BP y BQ, sustituyendo la (*S*)-*N*-((3*S*,4*R*)-7-bromo-4-ciano-3,8-difluorocroman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida y la (*S*)-*N*-((3*R*,4*S*)-7-bromo-4-ciano-3.,8-difluorocroman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermedio BR) por (*S*)-*N*-((3*S*,4*S*)-7-bromo-4-ciano-3,8-difluorocroman-4-il)-2-metilpropano-2-sulfmamida y (*S*)-*N*-((3*R*,4*R*)-7-bromo-4-ciano-3,8-difluorocroman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermedio BS). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral: (instrumento: Sistema HPLC Gilson Trilution; columna: Chiralpak AD-H 5 µm, 250 x 25 mm; eluyente: heptano:EtOH:MeOH 80:10:10 + Et_2NH al 0,05 %; caudal: 15 ml/min; detección: 230 nm), obteniéndose el compuesto del título como el segundo pico en eluir.

LC-MS: Tr = 2,25 min; MS m/z $[M+H]^+$ 294,1 / 296,1; UPLC-MS 4.

HPLC quiral: Tr = 16,27 min; con ((3*R*,4*R*)-4-amino-7-bromo-3,8-difluorocroman-4-il)metanol como primer pico de elución, Tr = 9,62 min; C-HPLC 16.

LC-MS: Tr = 2,25 min; MS m/z $[M+H]^+$ 294,0 / 296,0; UPLC-MS 4.

Intermedio BV: ((3*R*,4*S*)-4-amino-7-bromo-3-fluorocroman-4-il)metanol

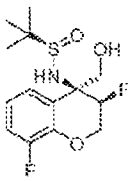


El compuesto del título se preparó por métodos similares a los de los intermedios BT, BR, BQ, BP y BO sustituyendo la 7-bromo-8-fluorocroman-4-ona (Intermedio AU etapa 2) por 7-bromocroman-4-ona. El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LC-MS: Tr = 0,51 min; MS m/z $[M+H]^+$ 276,1 / 278,1; UPLC-MS 1.

Intermedio BW: ((3*R*,4*S*)-4-amino-3,8-difluorocroman-4-il)metanol

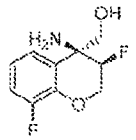
Etapa 1: (*R*)-*N*-((3*R*,4*S*)-3,8-difluoro-4-(hidroximetil)croman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida



Se burbujeó oxígeno a través de una solución de (*R*)-*N*((3*R*,4*R*)-3,8-difluoro-4-vinilcroman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermedio BX, 17,64 g, 52,6 mmol) en DCM (180 ml) y MeOH (180 ml), enfriada con un baño de nieve carbónica / acetona. Tras 5 min de burbujeo con O_2 a través de la solución, se burbujeó una mezcla de O_3/O_2 a - 78 °C hasta que persistió un color gris/azul en la solución (unos 40 min). A continuación se burbujeó argón a través de la solución, para purgar el O_3/O_2 del sistema, y se añadió borohidruro sódico (4,38 g, 116 mmol). Tras agitar durante 40 min a - 78 °C, se añadió NH_4Cl acuoso saturado, se calentó la mezcla a temperatura ambiente, se extrajo 3 veces con DCM, se lavaron las capas orgánicas combinadas con $NaHCO_3$acuoso saturado, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente DCM:(TBME:MeOH 2:1) 100:0 a 80:20), obteniéndose el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 0,77 min; MS m/z $[M+H]^+$ 320,1; UPLC-MS 1.

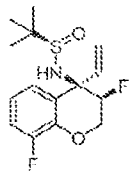
Etapa 2: ((3*R*,4*S*)-4-amino-3,8-difluorocroman-4-il)metanol



Se agitó una mezcla de (*R*)-*N*-((3*R*,4*S*)-3,8-difluoro-4-(hidroximetil)croman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Etapa 1, 27,1 g, 83 mmol) en MeOH (300 ml) y HCl acuoso (4N, 104 ml, 416 mmol) durante 30 min a TA. La RM se concentró, se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y EtOAc, se extrajo 2 veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, obteniéndose el compuesto del título que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LC-MS: Tr = 0,32 min; MS m/z $[M+H]^+$ 216,1; UPLC-MS 2.

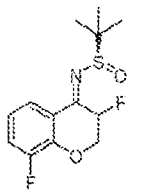
Intermedio BX: (*R*)-*N*-((3*R*,4*R*)-3,8-difluoro-4-vinilcroman-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida



Se añadió gota a gota una solución de dimetilcinc en tolueno (2M, 126 ml, 252 mmol) a una solución de bromuro de vinilmagnesio en THF (1M, 126 ml, 126 mmol) a TA, se agitó la RM durante 30 min a TA y se enfrió a -78 °C con un baño de nieve carbónica / acetona. Se añadió gota a gota una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-3,8-difluorocroman-4-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida y (*R*)-*N*-((*S*)-3,8-difluorocroman-4-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermedio BY, 18,64 g, 62,9 mmol) en THF (200 ml) y se agitó la RM durante 0,5 h a -78 °C y durante 0,5 h con un baño de hielo. La RM se volvió a enfriar a -70 °C y se añadió gota a gota NH_4Cl acuoso saturado (200 ml): PRECAUCIÓN: LA REACCIÓN ES EXOTÉRMICA La mezcla se calentó hasta TA, se extrajo 2 veces con Et_2O, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente DCM:(TBME/EtOH 2:1) 100:0 a 90:10), obteniéndose el compuesto del título como componente predominante en una mezcla de diastereómeros y se recuperó (*R*)-*N*-((*S*)-3,8-difluorocroman-4-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida. Los diastereómeros se separaron por SFC quiral: (instrumento: SFC preparativa Thar 350 (SFC-18); columna: Chiralcel OJ 10 µm, 300 x 50 mm; temp: 38 °C; eluyente: CO_2:MeOH + NH_4OH al 0,1 % 90: 10; caudal: 200 ml / min; detección: 220 nm), obteniéndose el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 1,00 min; MS m/z $[M+H]^+$ 316,1; UPLC-MS 1.

Intermedio BY: (*R*)-*N*-((*R*)-3,8-difluorocroman-4-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida y (*R*)-*N*-((*S*)-3,8-difluorocroman-4-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida

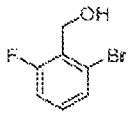


El compuesto del título se preparó por un método similar al del Intermedio BT sustituyendo la 7-bromo-8-fluorocroman-4-ona (Intermedio AU, etapa 2) por 8-fluorocroman-4-ona. Los compuestos del título se obtuvieron tras purificación por cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 70:30) como mezcla 1:1 de diastereómeros.

LC-MS: Tr = 1,05 y 1,07 min; MS m/z $[M+H]^+$ 288,1; UPLC-MS 1.

Intermedio BZ: *rac*-(4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-8-fluoroisocroman-4-il)metanol

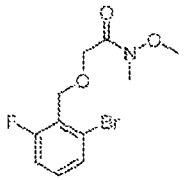
Etapa 1: (2-bromo-6-fluorofenil)metanol



A una solución de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico (6 g, 27,4 mmol) en THF (120 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió B_H3.THF a 0 °C (1M en THF, 54,8 ml, 54,8 mmol) y la RM se agitó a 50 °C durante 16 h. La RM se vertió lentamente en HCl (solución 2 N) y se extrajo 2 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se concentraron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 (d, 1H), 7,31- 7,20 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,57 (m, 2H).

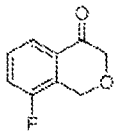
Etapa 2: 2-((2-bromo-6-fluorobencilo)oxi)-N-metoxi-N-metilacetamida



A una suspensión de NaH (1,07 g, 26,8 mmol) en THF (150 ml) se le añadió lentamente (2-bromo-6-fluorofenil)metanol (Etapa 1, 5,25 g, 24,33 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, antes de añadir 2-bromo-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (3,48 ml, 26,8 mmol). La RM se agitó a 0 °C durante 1 h. La RM se vertió en agua y se extrajo 2 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida en fase normal (columna de 120 g de SiO_2, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 30:70), obteniéndose el compuesto del título que contenía un 15 % de 2-bromo-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida. La mezcla se disolvió en THF (100 ml), se añadió resina PL-TPP (tamaño de partícula: 150-300 µm, carga 1,52 mmol/g, 14,6 mmol, 9,60 g) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h, se filtró y se concentró, obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

LC-MS: Tr = 0,90 min; MS m/z $[M+H]^+$ 306,2 / 308,2; UPLC-MS 1.

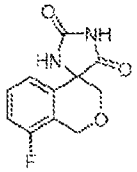
Etapa 3: 8-fluoroisocroman-4-ona



A una solución de 2-((2-bromo-6-fluorobencil)oxi)-N-metoxi-N-metilacetamida (Etapa 2, 6,4 g, 20,9 mmol) en THF (110 ml) se le añadió gota a gota a -78 °C nBuLi (1,6 M en hexano, 17,0 ml, 27,2 mmol) en atmósfera de argón. La RM se agitó a -78 °C durante 1 h, después se vertió en NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo 2 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal (columna de 80 g de SiO_2, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 30:70), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (d, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,41 (s, 2H).

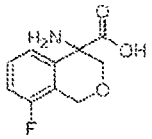
<u>Etapa 4:</u> 8'-fluoroespiro[imidazolidin-4,4'-isocroman]-2,5-diona



Se cargó un tubo de presión Ace con 8-fluoroisocroman-4-ona (Etapa 3, 2,36 g, 14,2 mmol), carbonato amónico (15,01 g, 156 mmol), EtOH (20 ml), agua (20 ml) y KCN (1,39 g, 21,3 mmol). La mezcla de reacción se selló y se agitó a 70 °C durante 16 h. La RM enfriada se extrajo 4x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal (columna de 80 g de SiO_2, eluyente c-hexano:EtOAc 100:0 a 0:100), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS: Tr = 0,52 min; MS m/z $[M-H]^-$ 235,2; UPLC-MS 1.

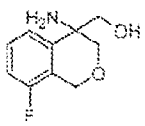
<u>Etapa 5:</u> Ácido 4-amino-8-fluoroisocroman-4-carboxílico



Se añadió una solución de KOH (4,22 g, 75 mmol) en agua (25 ml) a la 8'-fluoroespiro[imidazolidin-4,4'-isocroman]-2,5-diona (Etapa 4, 1,87 g, 7,52 mmol) y la RM se agitó a 100 °C durante 5 días. La RM se vertió lentamente en HCl acuoso (6M, 12,5 ml, 75 mmol) y la mezcla ácida se concentró a presión reducida y se secó (alto vacío, 40 °C), obteniéndose el compuesto del título (que contiene KCl) que se utilizará sin purificar en el etapa siguiente.

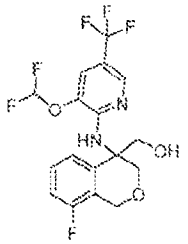
^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (m, 3H), 7,48 (c, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,16 (d, 1H).

<u>Etapa 6:</u> (4-amino-8-fluoroisocroman-4-il)metanol



A una suspensión de ácido 4-amino-8-fluoroisocroman-4-carboxílico (con KCl, 7,52 mmol) en THF (45 ml) a 0 - 5 °C se le añadió BH_3.THF (1M en THF, 18,8 ml, 18,8 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la RM alcanzara la TA y se agitó durante 24 h. Se añadió lentamente MeOH, se evaporaron los disolventes y el residuo se suspendió en MeOH. Se añadió Biotage MP-SOsH (5,45 g, carga 4,14 mmol/g) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h, y se filtró. A la resina residual se le añadió NH_3 (2N en MeOH, 70 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a TA, se filtró y se evaporó, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS: Tr = 0,38 min; MS m/z $[M+H]^+$ 198,3; UPLC-MS 1.

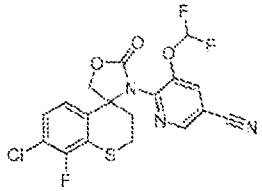
Etapa 7-9: ***rac*-(4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-8-fluoroisocroman-4-il)metanol**



El compuesto del título se preparó por un método similar al de los Intermedios AS y AR sustituyendo el (4-amino-8-fluoroisocroman-4-il)metanol (Intermedio AT) por (4-amino-8-fluoro-2-metilcroman-4-il)metanol. El compuesto del título se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.

LC-MS: Tr = 1,18 min; MS m/z $[M+H]^+$ 409,2; UPLC-MS 1.

Intermedio CA: ***rac*-6-(7'-cloro-8'-fluoro-2-oxoespiro[oxazolidin-4,4'-tiocroman]-3-il)-5-(difluorometoxi)nicotinonitrilo**

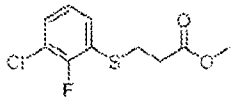


El compuesto del título se preparó por métodos similares a los descritos para la preparación de los intermedios AS y AR, sustituyendo el (*S*)-(4-amino-7-bromo-8-fluorotiocroman-4-il)metanol (Intermedio AT) por *rac*-(4-amino-7-cloro-8-fluorotiocroman-4-il)metanol (Intermedio CB).

LC-MS: Tr = 1,15 min; MS m/z $[M+Na]^+$ 465,0; UPLC-MS 1.

Intermedio CB: ***rac*-(4-amino-7-cloro-8-fluorotiocroman-4-il)metanol**

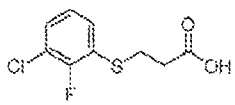
Etapa 1: 3-((3-cloro-2-fluorofenil)tio)propanoato de metilo



Una mezcla de 1-cloro-2-fluoro-3-iodobenceno (8,47 ml, 66,3 mmol), 3-mercaptopropanoato de metilo (8,99 ml, 80 mmol), Pd_2dba_3 (3,04 g, 3,31 mmol), DPPF (2,57 g, 4,64 mmol), Et_3N (15,92 ml) y DMF (80 ml) se calentó a 110 °C durante 3 h en atmósfera de argón. La RM enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó 2 veces con $NaHCO_3$ acuoso saturado. A continuación, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente heptano/EtOAc 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 2,65 (t, 2H).

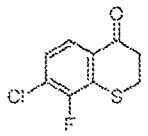
Etapa 2: Ácido 3-((3-cloro-2-fluorofenil)tio)propanoico



Se añadió LiOH (2,82 g, 118 mmol) a 3-((3-cloro-2-fluorofenil)tio)propanoato de metilo (14,64 g, 58,9 mmol) en THF (337 ml) y agua (112 ml) y se agitó durante 5 h a TA. La RM se concentró, se diluyó con HCl acuoso 1N y se extrajo 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.

LC-MS: Tr = 0,92 min; MS m/z $[M-H]^-$ 233,0 / 235,0; UPLC-MS 1.

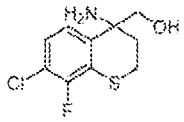
Etapa 3: 7-cloro-8-fluorotiocroman-4-ona



Se añadió DMF (459 µl, 5,92 mmol) a una solución de ácido 3-((3-cloro-2-fluorofenil)tio)propanoico (13,9 g, 59,2 mmol) y cloruro de oxalilo (9,33 ml, 107 mmol) en DCM (147 ml). La RM se agitó durante 30 min a TA y después se concentró, obteniéndose el cloruro ácido. El residuo se disolvió en DCM (147 ml) y se añadió $AlCl_3$ (23,69 g, 178 mmol) en porciones en atmósfera de argón. La RM se agitó 30 min a TA y luego se enfrió a 0 - 5 °C y se inactivó con metanol y HCl acuoso 6M. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo 2 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo que se utilizó sin purificar en el etapa siguiente.

LC-MS: Tr = 1,06 min; ausencia de una señal iónica molecular significativa; UPLC-MS 1.

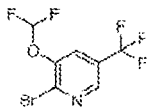
Etapa 4: *rac*-(4-amino-7-cloro-8-fluorotiocroman-4-il)metanol



El compuesto del título se preparó por métodos similares a los descritos para la preparación del intermedio AO sustituyendo la 6-fluoro-1-tetralona por 7-cloro-8-fluorotiocroman-4-ona (Etapa 3).

LC-MS: Tr = 0,43 min; MS m/z $[M+H]^+$ 214,1; UPLC-MS 1.

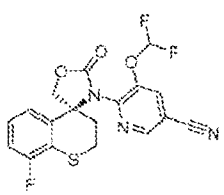
Intermedio CC: 2-bromo-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina



Se añadió (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (711 µl, 4,13 mmol) a una solución de 2-bromo-5-(trifluorometil)piridin-3-ol (500 mg, 2,07 mmol) y KOH (2,32 g, 41,3 mmol) en AcCN (5 ml) y agua (5 ml). La RM se agitó durante 1 h a TA, después se extrajo con DCM, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró cuidadosamente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente DCM:MeOH 100:0 a 90:10), obteniéndose el compuesto del título.

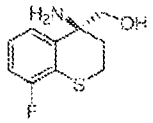
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48 (t, 1H).

Intermedio CD: (*S*)-5-(difluorometoxi)-6-(8'-fluoro-2-oxoespiro[oxazolidin-4,4'-tiocroman]-3-il)nicotinonitrilo



El compuesto del título se preparó por métodos similares a los descritos para la preparación de los intermedios AS y AR sustituyendo el (*S*)-(4-amino-7-bromo-8-fluorocroman-4-il)metanol (Intermedio AT) por el (*S*)-(4-amino-8-fluorotocroman-4-il)metanol (Intermedio CE). LC-MS: Tr = 1,11 min; MS m/z $[M+H]^+$ 408,2; UPLC-MS 1.

Intermedio CE: (*S*)-(4-amino-8-fluorotiocroman-4-il)metanol

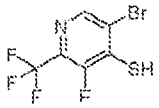


El ácido 4-amino-8-fluorotocromo-4-carboxílico (Intermedio AU7, 79 g, 59,1 mmol) se disolvió en THF (80 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C. El complejo BH_3.THF en THF (1M, 148 ml, 148 mmol) se añadió lentamente a la RM, PRECAUCIÓN: SE DESPRENDE GAS La RM se agitó durante 1 h a 0 °C, se retiró el baño de hielo y la RM se agitó durante 2 días a TA. La RM se volvió a enfriar a 0 °C y se inactivó mediante la adición lenta de una mezcla de HCl (37 %, 24,26 ml, 295 mmol) en agua (100 ml) seguido de la adición de MeOH (100 ml). La RM se agitó durante 1 h a TA, después se concentró al vacío y se coevaporó 3 veces con MeOH. El residuo se diluyó con agua y se basificó añadiendo NaOH 2N, tras lo cual se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron a través de un cartucho de separación de fases y se concentraron al vacío, obteniéndose el compuesto racémico del título en forma de un aceite de color pardo. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía quiral en columna (columna: AmyC 20 mm x 250 mm, 5 µm, 40 °C, caudal 50 ml/min, BPR 10.000 kPa (100 BarG), detección: 210 nm, condiciones isocráticas: 20:80 EtOH:CO_2 (0,2 % v/v de NH_3), obteniéndose el compuesto del título como primer pico de elución.

LC-MS: Tr = 0,44 min; MS m/z $[M+H]^+$ 214,1; UPLC-MS 1.

HPLC quiral: Tr = 9,39 min; con (R)-(4-amino-8-fluorotocroman-4-il)metanol eluyendo como segundo pico, Tr = 11,77 min; C-HPLC 45.

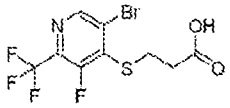
Intermedio CF: (S)-(4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-8-fluoro-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-tiopirano[3,2-c]piridin-4-il)metanol Etapa 1: 5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-tiol



Se preparó una solución de LDA en THF añadiendo gota a gota una solución de nBuLi en hexano (1,6 M, 10,8 ml, 17,21 mmol) a iPr_2NH (2,25 ml, 15,78 mmol) enfriado con un baño de hielo bajo presión positiva de argón. Tras agitar 20 min por debajo de 5 °C, la RM se diluyó con THF (35 ml) y la solución resultante se añadió gota a gota a una solución de 5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridina (3,5 g, 14,35 mmol) en THF (60 ml) enfriada con un baño de nieve carbónica / acetona. Se continuó agitando durante 1 h a -75 °C, y la RM se calentó a 0 °C, y se agitó a 0 °C durante 30 min antes de la adición de azufre (0,55 g, 17,21 mmol). La RM se agitó durante 30 min a 0 °C, se añadió NH_4Cl acuoso y se extrajo 2 veces con TBME, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LC-MS: Tr = 0,61 min; MS m/z $[M-H]^-$ 274,0 / 276,0; UPLC-MS 1.

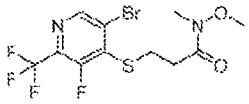
Etapa 2: Ácido 3-((5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)tio)propanoico



Se añadió ácido 3-bromopropanoico (2,0 g, 13,04 mmol) en cuatro porciones, durante 30 min, a una suspensión de K_2CO_3 (5,41 g, 39,1 mmol) y 5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-tiol (Etapa 1, 4,5 g, 13,04 mmol) en DMF (40 ml) enfriada con un baño de hielo. La RM se agitó durante 30 min a 0 °C, se dejó calentar a TA y se agitó durante 4 h a TA. Se añadió ácido 3-bromopropanoico adicional (600 mg, 3,94 mmol) y la RM se agitó durante 16 h a TA. Posteriormente, se añadieron ácido 3-bromopropanoico (600 mg, 3,94 mmol) y K_2CO_3 (1,8 g, 13,0 mmol) y la RM se agitó durante 2 horas más a TA. La RM se repartió entre DCM (150 ml) y H_2O (200 ml), las capas acuosas se extrajeron 2 veces con DCM (100 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron pasando por un cartucho de separación de fases y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título, que contenía trazas de DMF, que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LC-MS: Tr = 0,98 min; MS m/z $[M+H]^+$ 348,1 / 350,0; UPLC-MS 1.

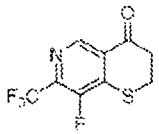
Etapa 3: 3-((5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)tio)-*N*-metoxi-*N*-metilpropanamida



Se añadió cloruro de oxalilo (980 µl, 11,20 mmol) a una solución de ácido 3-((5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)tio)propanoico (etapa 2, 5,0 g, 8,62 mmol) en DCM (40 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de oxalilo adicional (226 µl, 2,59 mmol) y la RM se agitó durante 0,5 h a TA y la RM se evaporó. El residuo se introdujo en DCM (40,0 ml) y se añadió gota a gota a una solución en agitación de $NaHCO_3$ (1,52 g, 18,10 mmol) y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (925 mg, 9,48 mmol) en agua (40,0 ml). La RM bifásica se agitó durante 18 h a TA, se diluyó con DCM (100 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (120 ml), la capa acuosa se extrajo 2 veces con DCM (50 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron pasando por un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se adsorbió en Isolute y se purificó por cromatografía en fase normal (columna de 80 g de SiOz; eluyente hexano:TBME de 100:0 a 40:60), obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo

LC-MS: Tr = 1,09 min; MS m/z $[M+H]^+$ 391,1 / 393,1; UPLC-MS 1.

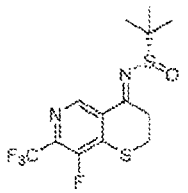
<u>Etapa 4:</u> 8-fluoro-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-4*H*-tiopirano[3,2-c]piridin-4-ona



Se añadió una solución de *terc*-BuLi en pentano (7,11 ml, 12,08 mmol) a una solución de 3-((5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)tio)-*N*-metoxi-*N*-metilpropanamida (Etapa 3, 2,14 g, 5,25 mmol) en THF (30 ml) enfriada con un lote de nieve carbónica / acetona bajo presión positiva de argón. La RM se agitó durante 45 min a -75 °C, después se dejó calentar hasta TA y se añadieron NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y TBME (30 ml). La capa acuosa se extrajo con TBME (50 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiOz; eluyente hexano:TBME 100:0 a 40:60), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

LC-MS: Tr = 0,97 min; MS m/z $[M+H]^+$ 252,1; UPLC-MS 1.

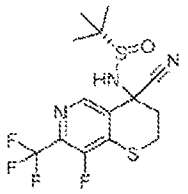
<u>Etapa 5:</u> (*S*)-*N*-(8-fluoro-7-(trifluorometil)-2,3-dIhidro-4*H*-tiopirano[3,2-*c*]piridin-4-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



Se añadió (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (552 mg, 4,46 mmol) a una mezcla de 8-fluoro-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-4*H*-tiopirano[3,2-c]piridin-4-ona (Etapa 4, 880 mg, 3,43 mmol) y $Ti(OiPr)_4$ (3,02 ml, 10,30 mmol) en THF (10 ml) a TA. La RM se agitó durante 4 h a 70 °C, se enfrió y se añadió DCM (50 ml), H_2O (30 ml) y salmuera (20 ml). La capa acuosa se extrajo 2 veces más con DCM (30 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron pasándolas por un separador de fases y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de una resina de color pardo que se utilizó directamente sin más purificación.

LC-MS: Tr = 1,14 min; MS m/z $[M+H]^+$ 355,1; UPLC-MS 1.

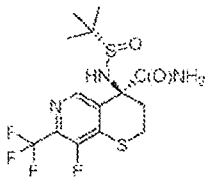
<u>Etapa 6:</u> (*S*)-*N*-((*S*)-4-ciano-8-fluoro-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-tiopirano[3,2-c]piridin-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida y (*S*)-*N*-((*R*)-4-ciano-8-fluoro-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-tiopirano[3,2-c]piridin-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida



A una solución de (*S*)-*N*-(8-fluoro-7-(trifluorometil)-2,3-dhidro-4H-tiopirano[3,2-*c*]piridin-4-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Etapa 5, 1,03 g, 2,47 mmol) en THF (12 ml) se le añadió secuencialmente CsF (751 mg, 4,94 mmol), trimetilsililcianuro (994 µl, 7,41 mmol) y *terc*-BuOH (473 µl, 4,94 mmol), y la RM se agitó durante 2,5 h a TA. La RM se repartió entre DCM (70 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml) y H_2O (70 ml), la capa acuosa se extrajo 2 veces más con DCM (40 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron pasándolas por un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (columna de 40 g de SiOz; eluyente hexano:TBME 90: 10 a 0:100), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (mezcla 1:4 de diastereómeros).

LC-MS: Tr = 1,01 min; MS m/z $[M+H]^+$ 382,1; UPLC-MS 1.

<u>Etapa 7</u>: (*S*)-4-(((*S*)-*terc*-butilsulfinil)amino)-8-fluoro-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-tiopirano[3,2-*c*]piridin-4-carboxamida



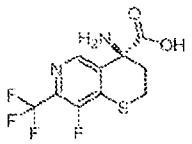
A una solución de (*S*)-*N*-((*S*)-4-ciano-8-fluoro-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-tiopirano[3,2-*c*]piridin-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida y *S*)-*N*-((*R*)-4-ciano-8-fluoro-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-tiopirano[3,2-*c*]piridin-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Etapa 6, 780 mg, 1,74 mmol) en EtOH (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kP)[hidrógeno bis (dimetilfosfinito-kP)]platino(II) (74,6 mg, 174 µmol) a TA bajo presión positiva de argón. La RM se agitó durante 1 h a 80 °C, se enfrió y se repartió entre DCM (50 ml) y salmuera (30 ml), la capa acuosa se extrajo 2 veces con DCM (20 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron pasándolas por un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (columna de 24 g de SiO_2 Gold, eluyente hexano:(TBME:MeOH 95:5) 80:20 a 0:100), obteniéndose dos componentes principales. El compuesto del título se aisló como el primer pico de elución en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS: Tr = 0,86 min; MS m/z $[M+H]^+$ 400,1; UPLC-MS 1.

La (*R*)-4-(((*S*)-*terc*-butilsulfinil)amino)-8-fluoro-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-tiopirano[3,2-*c*]piridin-4-carboxamida se aisló como segundo pico de elución en forma de un sólido cristalino de color blanco.

LC-MS: Tr = 0,89 min; MS m/z $[M+H]^+$ 400,2; UPLC-MS 1.

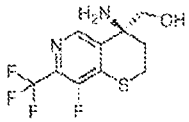
<u>Etapa 8</u>: Ácido (*S*)-4-amino-8-fluoro-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-tiopirano[3,2-*c*]piridin-4-carboxílico



Una suspensión de (*S*)-4-(((*S*)-*terc*-butilsulfinil)amino)-8-fluoro-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-tiopirano[3,2-*c*]piridin-4-carboxamida (Etapa 7, 154 mg, 308 µmol) en HCl acuoso (4M, 3,1 ml, 12,34 mmol) se calentó a 80 °C durante 20 horas. Se añadió HCl acuoso adicional (4M, 1,0 ml) y la RM se agitó durante otras 24 horas a 80 °C. La RM enfriada se evaporó, se volvió a disolver en tolueno y se evaporó a sequedad dos veces, obteniéndose el compuesto del título que se utilizó directamente sin más purificación.

LC-MS: Tr = 0,50 min; MS m/z $[M+H]^+$ 297,1; UPLC-MS 1.

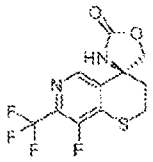
<u>Etapa 9:</u> (*S*)-(4-amino-8-fluoro-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-tiopirano[3,2-*c*]piridin-4-il)metanol



Se añadió gota a gota una solución de borano en THF (1M, 1,06 ml, 1,06 mmol) a una solución de ácido (*S*)-4-amino-8-fluoro-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-tiopirano[3,2-*c*]piridin-4-carboxílico (etapa 8, 250 mg, 211 µmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente. Después se añadieron alícuotas adicionales de borano en THF (1M) a la RM agitado a TA: 1 h (1 ml); 20 h (2 ml); 48 h (2 ml); 72 h (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h más a TA y se añadió MeOH gota a gota PRECAUCIÓN: SE DESPRENDE GAS La RM se evaporó y el residuo se calentó a 40 °C durante 30 min en HCl acuoso 4M, después se enfrió y se evaporó a sequedad. El residuo se repartió entre DCM (20 ml) y agua (20 ml), la capa acuosa se basificó añadiendo Na_2CO_3 acuoso saturado (10 ml), y se extrajo 2 veces con DCM (10 ml), las capas orgánicas combinadas de las extracciones básicas se secaron pasando por un cartucho de separación de fases y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título como una resina amarilla que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LC-MS: Tr = 0,54 min; MS m/z $[M+H]^+$ 283,1; UPLC-MS 1.

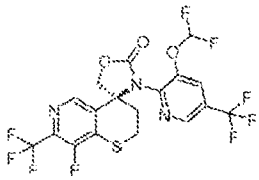
Etapa 10: (S)-8'-fluoro-7'-(trifluorometil)-2',3'-dihidroespiro[oxazolidin-4,4'-tiopirano[3,2-c]piridin]-2-ona



Se añadió gota a gota a temperatura ambiente una solución de trifosgeno (26,8 mg, 90 µmol) en DCM (1 ml) a una solución de (*S*)-(4-amino-8-fluoro-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-tiopirano[3,2-*c*]piridin-4-il)metanol (etapa 9, 60 mg, 181 µmol) y EtsN (63 µl, 452 µmol) en DCM (2 ml). La RM se agitó durante 1 h a TA y se añadió NH_4Cl acuoso saturado (3 ml). Tras agitar 30 min a temperatura ambiente, la mezcla bifásica se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y H_2O (10 ml), se extrajo 3 veces con DCM (10 ml), se secaron las capas orgánicas combinadas pasándolas por un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (columna de 12 g de SiO_2, eluyente hexano:(TBME:MeOH 95:5) 90:10 a 10:90), obteniéndose el compuesto del título en forma de una resina incolora.

LC-MS: Tr = 0,80 min; MS m/z $[M+H]^+$ 309,1; UPLC-MS 1.

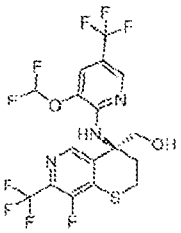
Etapa 11: (*S*)-3-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-8'-fluoro-7'-(trifluorometil)-2',3'-dihidroespiro[oxazolidin-4,4'-tiopirano[3,2-c]piridin]-2-ona



Una mezcla de (*S*)-8'-fluoro-7'-(trifluorometil)-2',3'-dihidroespiro[oxazolidin-4,4'-tiopirano[3,2-*c*]piridin]-2-ona (Etapa 10, 44 mg, 134 µmol), 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 40 µl, 242 µmol), Cs_2CO_3 (87 mg, 268 µmol) y CuBr (3,85 mg, 27 µmol) en DMF (2,0 ml) se calentó a 120 °C durante 1 h en un microondas. La RM enfriada se filtró a través de Hyflo, el filtrado se diluyó con EtOAc (30 ml) y H_2O (20 ml), la capa acuosa se extrajo 2 veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se adsorbió sobre Isolute y se purificó por cromatografía en fase normal (columna de 12 g de SiO_2, eluyente hexano:TBME de 100:0 a 60:40), obteniéndose el compuesto del título en forma de una resina de color beige.

LC-MS: Tr = 1,22 min; MS m/z $[M+H]^+$ 520,0; UPLC-MS 1.

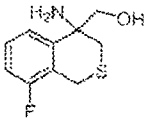
Etapa 12: (*S*)-(4-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-8-fluoro-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-tiopirano[3,2-c]piridin-4-il)metanol



Una mezcla de(*S*)-3-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-8'-fluoro-7'-(trifluorometil)-2',3'-dihidroespiro[oxazolidin-4,4'-tiopirano[3,2-*c*]piridin]-2-ona (Etapa 11, 72 mg, 125 µmol), NaOH acuoso (4M, 156 µl, 624 µmol), EtOH (1 ml) y THF (2 ml) se agitó durante 1 h a 50 °C. La RM enfriada se diluyó con Na_2CO_3 acuoso saturado y se extrajo 2 veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color beige que se usó directamente sin purificación adicional.

LC-MS: Tr = 1,25 min; MS m/z $[M+H]^+$ 494,1; UPLC-MS 1.

Intermedio CG: (4-amino-8-fluoroisotiocroman-4-il)metanol

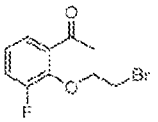


El compuesto del título se preparó por métodos similares a los descritos para la preparación del intermedio AU, etapas 3 y 4, y del intermedio CF, etapa 9, sustituyendo la 7-bromo-8-fluorocroman-4-ona (Intermedio AU, etapa 2) por 8-fluoroisotiocroman-4-ona.

LC-MS: Tr = 1,25 min; MS m/z 214,1 $[M+H]^+$; UPLC-MS 4.

Intermedio CH: 3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-9-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-espiro[benzo[*b*]oxepin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona

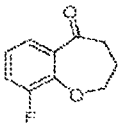
Etapa 1: 1-(2-(2-bromoetoxi)-3-fluorofenil)etanona



Se añadió 1,2-dibromoetano (28,0 ml, 324 mmol) a una mezcla de 1-(3-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (10 g, 64,9 mmol) y K_2CO_3 (18,83 g, 136 mmol) en butanona (125 ml) a temperatura ambiente. La suspensión de color amarillo se calentó a reflujo durante 18 h, se enfrió a TA, se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó 3 veces con agua, se secó (separador de fases) y se concentró, obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS: Tr = 1,00 min; MS m/z 261,1 $[M+H]^+$; UPLC-MS 1.

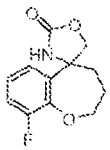
Etapa 2: 9-fluoro-3,4-dihidrobenzo[*b*]oxepin-5(2*H*)-ona



Se añadió lentamente una solución de 1-(2-(2-bromoetoxi)-3-fluorofenil)etanona (Etapa 1, 17,51 g, 57,7 mmol) en THF (30 ml) a una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 3,69 g, 92 mmol) en THF (45 ml) a TA bajo presión positiva de argón. La RM se calentó a 70 °C durante 1,5 h, se enfrió a TA, se inactivó añadiendo agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con EtOAc. Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron (cartucho de separación de fases) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

LC-MS: Tr = 3,53 min; MS m/z 181,1 $[M+H]^+$; UPLC-MS 4.

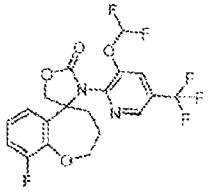
Etapas 3, 4, 5, 6, 7 y 8: *rac*-9-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-espiro[benzo[*b*]oxepin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona



El compuesto del título se preparó por métodos similares a los descritos para la preparación del intermedio CF, etapas 5 a 10, sustituyendo la 8-fluoro-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-4*H*-tiopirano[3,2-*c*]piridin-4-ona (Intermedio CF, Etapa 4) por 9-fluoro-3,4-dihidrobenzo[*b*]oxepin-5(2*H*)-ona (Etapa 2).

LC-MS: Tr = 2,81 min; MS m/z 238,1 $[M+H]^+$; UPLC-MS 4.

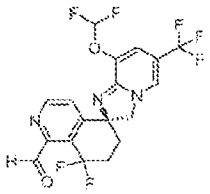
Etapa 9: *rac*-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-9-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-espiro[benzo[*b*]oxepin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona



Una mezcla de *rac*-9-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-espiro[benzo[*b*]oxepin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona (Etapa 8, 1,86 g, 7,76 mmol), 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 2,88 g, 11,64 mmol), CuI (739 mg, 3,88 mmol) y Cs_2CO_3 (5,06 g, 15,52 mmol) en DMF (58 ml) se calentó a 120 °C durante 3 h en atmósfera de argón. La RM se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCOs acuoso y la capa acuosa se extrajo 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaiSOr y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente heptano/EtOAc 100:0 a 0:100), obteniéndose el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

LC-MS: Tr = 1,19 min; MS m/z 449,2 $[M+H]^+$; UPLC-MS 1.

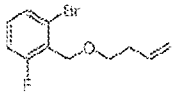
Intermedio CI: (*S*)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolin]-1'-carbaldehído



Se añadió SeO_2 (78 mg, 705 µmol) a (*S*)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-1'-metil-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Ejemplo 32, 200 mg, 470 µmol) en 1,4-dioxano (4 ml) a TA. La RM se calentó a 110 °C durante 20 h, se enfrió y se repartió entre DCM y NaHCOs acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (columna de 12 g de SiO_2, eluyente heptano:EtOAc 90:10 a 20:80), obteniéndose el compuesto del título en forma de una espuma de color beige.

LC-MS: Tr = 0,64 / 0,68 min pico doble ancho; MS m/z $[M+H]^+$ 436,5; UPLC-MS 1. Intermedio CJ: 3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-9-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-espiro[benzo[*c*]oxepin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona

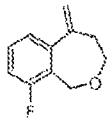
Etapa 1: 1-bromo-2-((but-3-en-1-iloxi)metil)-3-fluorobenceno



Se añadió NaH como dispersión en aceite (21,27 mg, 532 µmol) a una solución en agitación de but-3-en-1-ol (48 µl, 532 µmol) en THF (1 ml) a 0 °C. La RM se agitó durante 15 min a 0 °C y se añadió 1-bromo-2-(bromometil)-3-fluorobenceno (100 mg, 355 µmol) en THF (1 ml). La RM de color amarillo se dejó calentar hasta TA y se agitó a TA durante 18 h, se diluyó con agua y se extrajo 2 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 80:20), obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con aproximadamente un 85 % de pureza.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, 1H), 7,40 - 7,26 (m, 2H), 5,85 - 5,74 (m, 1H), 5,13 - 4,97 (m, 2H), 4,58 (d, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,28 (c, 2H).

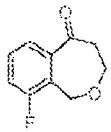
Etapa 2: 9-fluoro-5-metilen-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepina



Se añadieron Ag_2CO_3 (77 mg, 279 µmol) y $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$ (26,9 mg, 23 µmol) a una solución de 1-bromo-2-((but-3-en-1-iloxi)metil)-3-fluorobenceno (Etapa 1, 71 mg, 233 µmol) en AcCN (3 ml) a TA en atmósfera de argón. La RM se calentó a 100 °C durante 18 h, se enfrió a TA, se concentró y el residuo se diluyó con agua y se extrajo 2 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc = 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

LC-MS: Tr = 1,06 min; ausencia de una señal iónica molecular significativa; UPLC-MS 1.

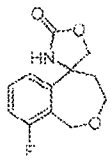
Etapa 3: 9-fluoro-3,4-dihidrobenzo[*c*]oxepin-5(1*H*)-ona



A una solución en agitación de 9-fluoro-5-metilen-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepina (Etapa 2, 22,9 mg, 100 µmol) en THF/agua (1:1, 1 ml), a 0 °C, se le añadieron $NaIO_4$ (42,9 mg, 200 µmol) y OsO_4 acuoso (4%, 157 µl, 20 µmol). La RM se calentó a TA y se agitó durante 1 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (separador de fases) y se concentró, obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS: Tr = 0,78 min; ausencia de una señal iónica molecular significativa; UPLC-MS 1.

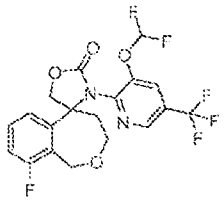
Etapas 4, 5, 6, 7, 8 y 9: 9-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-espiro[benzo[*c*]oxepin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona



El compuesto del título se preparó por métodos similares a los descritos para la preparación del intermedio CF, etapas 5 a 10, sustituyendo la 8-fluoro-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-4*H*-tiopirano[3,2-*c*]piridin-4-ona (Intermedio CF, Etapa 4) por 9-fluoro-3,4-dihidrobenzo[*c*]oxepin-5(1*H*)-ona (Etapa 3).

LC-MS: Tr = 0,67 min; MS m/z $[M+H]^+$ 238,2; UPLC-MS 1.

Etapa 10: 3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-9-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-espiro[benzo[*c*]oxepin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona

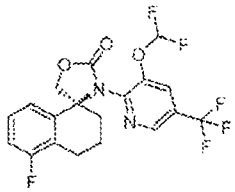


Una mezcla de 9-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-espiro[benzo[*c*]oxepin-5,4'-oxazolidin]-2'-ona (Etapa 9, 144 mg, 577 µmol), 2-cloro-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridina (Intermedio A, 214 mg, 865 µmol), CuI (54,9 mg, 288 µmol) y Cs_2CO_3 (376 mg, 1,15 mmol) en DMF (4,4 ml) se calentó a 120 °C durante 4 horas. La RM enfriada se diluyó con EtOAc, la capa orgánica se lavó 2 veces con NaHCOs acuoso saturado, se secó (separador de fases) y se concentró. La purificación por cromatografía en fase normal (gel de sílice, eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 50:50) dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

LC-MS: Tr = 1,19 min; MS m/z $[M+H]^+$ 449,2; UPLC-MS 1.

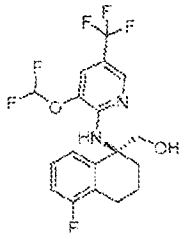
Intermedio CK: (*S*)-(1-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol

Etapa 1: (*S*)-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-5-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-espiro[naftalen-1,4'-oxazolidin]-2'-ona



El compuesto del título se preparó por un método similar al del Intermedio S, Etapa 1, sustituyendo la (*S*)-6'-bromo-5'-fluoro-2',3'-dihidrodiespiro[oxazolidin-4,1'-naftaleno-4',2''-[1,3]ditiolan]-2-ona (Intermedio T) por (*S*)-5-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-espiro[naftalen-1,4'-oxazolidin]-2'-ona (Intermedio Z, Etapa 1). El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal (columna de 80 g de SiO_2; eluyente heptano:EtOAc 100:0 a 85:25), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. LC-MS: Tr = 1,27 min; MS m/z $[M+H]^+$ 433,3; UPLC-MS 1.

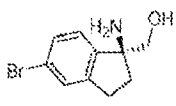
Etapa 2: (*S*)-(1-((3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metanol



Se agitó a 80 °C durante 1 h una mezcla de (*S*)-3'-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-5-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-espiro[naftaleno-1,4'-oxazolidin]-2'-ona (Etapa 1, 308 mg, 570 µmol), NaOH acuoso (2M, 3 ml, 6 mmol) y EtOH (6 ml). A continuación, la RM se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre NajSOr y se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite.

LC-MS: Tr = 1,28 min; MS m/z $[M+H]^+$ 407,2; UPLC-MS 1.

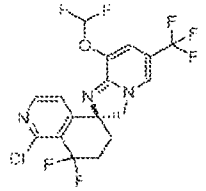
Intermedio CL: (*S*)-(1-amino-5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanol



El compuesto del título se preparó por métodos similares a los descritos para la preparación del intermedio J etapas 1 a 4 sustituyendo la 5-bromo-4-fluoroindanona por la 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,75 (t, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 2,88 - 2,68 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,88 (s, 2H), 1,73 (m, 1H).

La invención proporciona una forma cristalina de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina], también denominada en el presente documento "forma A" de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]. La (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] puede representarse mediante la siguiente estructura química según la fórmula (A)



Fórmula (A).

La invención también proporciona una forma cristalina de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina], en lo sucesivo también denominado "forma A" de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2--*a*]piridin-2,5'-isoquinolina].

La forma cristalina A de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] y la forma cristalina A del fumarato de (*S'*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] de la presente invención pueden caracterizarse mediante métodos analíticos bien conocidos en el campo de la industria farmacéutica para caracterizar sólidos. Dichos métodos comprenden, entre otros, XRPD, SXRD, FTIR, Raman, DSC, TGA y DVS. Puede caracterizarse mediante uno de los métodos analíticos mencionados o combinando dos o más de ellos. Concretamente, la forma A de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] o el fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] de la presente invención puede caracterizarse por cualquiera de las siguientes realizaciones o por la combinación de dos o más de las siguientes realizaciones.

Ejemplos de realizaciones de XRPD:

En una realización, la invención se refiere a una forma cristalina de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Forma A) caracterizada por que tiene un XRPD que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de:

(9,7 ± 0,2)°, (18,4 ± 0,2)° y (19,4 ± 0,2)°; o

(9,7 ± 0,2)°, (18,4 ± 0,2)°, (19,4 ± 0,2)° y (13,4 ± 0,2)°; o

(9,7 ± 0,2)°, (18,4 ± 0,2)°, (19,4 ± 0,2)°, (13,4 ± 0,2)° y (20,7 ± 0,2)°; o

(9,7 ± 0,2)°, (18,4 ± 0,2)°, (19,4 ± 0,2)°, (13,4 ± 0,2)°, (20,7 ± 0,2)° y (24,2 ± 0,2)°; o

(9,7 ± 0,2)°, (18,4 ± 0,2)°, (19,4 ± 0,2)°, (13,4 ± 0,2)°, (20,7 ± 0,2)°, (24,2 ± 0,2)° y (22,1 ± 0,2)°; o

(9,7 ± 0,2)°, (18,4 ± 0,2)°, (19,4 ± 0,2)°, (13,4 ± 0,2)°, (20,7 ± 0,2)°, (24,2 ± 0,2)°, (22,1 ± 0,2)° y (10,3 ± 0,2)°;

cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa$_{1,2}$ que tiene una longitud de onda de 0,15406 nm.

En otra realización, la invención se refiere a una forma cristalina de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Forma A) caracterizada por que tiene un XRPD que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de:

(24,9 ± 0,2)°, (6,2 ± 0,2)° y (20,9 ± 0,2)°; o

(24,9 ± 0,2)°, (6,2 ± 0,2)°, (20,9 ± 0,2)° y (10,9 ± 0,2)°; o

(24,9 ± 0,2)°, (6,2 ± 0,2)°, (20,9 ± 0,2)°, (10,9 ± 0,2)° y (18,5 ± 0,2)°; o

(24,9 ± 0,2)°, (6,2 ± 0,2)°, (20,9 ± 0,2)°, (10,9 ± 0,2)°, (18,5 ± 0,2)° y (22,8 ± 0,2)°; o

(24,9 ± 0,2)°, (6,2 ± 0,2)°, (20,9 ± 0,2)°, (10,9 ± 0,2)°, (18,5 ± 0,2)°, (22,8 ± 0,2)° y (12,9 ± 0,2)°; o

(24,9 ± 0,2)°, (6,2 ± 0,2)°, (20,9 ± 0,2)°, (10,9 ± 0,2)°, (18,5 ± 0,2)°, (22,8 ± 0,2)°, (12,9 ± 0,2)° y (16,1 ± 0,2)°;

cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa$_{1,2}$ que tiene una longitud de onda de 0,15406 nm.

En otra realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Forma A) caracterizada por que tiene un XRPD esencialmente igual al mostrado en la figura 1 de la presente invención, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa$_{1,2}$ que tiene una longitud de onda de 0,15406 nm.

En otra realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Forma A) caracterizada por que tiene un XRPD esencialmente igual al mostrado en la figura 5 de la presente invención, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa$_{1,2}$ que tiene una longitud de onda de 0,15406 nm.

Ejemplos de realizaciones de DSC:

En una realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Forma A) caracterizada por que tiene una curva de DSC como se muestra en la figura 2 que comprende un pico endotérmico, preferentemente un único pico endotérmico, con una temperatura de inicio de aproximadamente 162,5 °C, cuando se mide a una velocidad de calentamiento de 10 K/min.

En otra realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Forma A) caracterizada por que tiene una curva de DSC como se muestra en la figura 6 que comprende un pico endotérmico, preferentemente un único pico endotérmico, que tiene un pico máximo de temperatura de aproximadamente 172,2 °C, cuando se mide una velocidad de calentamiento de 10 K/min.

En otra realización, la invención se refiere a una forma cristalina de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Forma A) caracterizada por que tiene una temperatura de inicio del punto de fusión de (163,9 ± X) °C, cuando se mide mediante DSC a una velocidad de calentamiento de 10 K/min.

En otra realización, la invención se refiere a una forma cristalina de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Forma A) caracterizada por que tiene una temperatura máxima de pico de punto de fusión de aproximadamente 173,5 °C, cuando se mide mediante DSC a una velocidad de calentamiento de 10 K/min.

Ejemplos de realizaciones de TGA:

En una realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Forma A) caracterizada por que tiene una curva de TGA como la mostrada en la figura 3 que muestra una pérdida de masa no superior al 0,4 % en peso basándose en el peso de la forma cristalina, cuando se calienta de 10 a 250 °C a una velocidad de 10 K/min.

En otra realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Forma A) caracterizada por que tiene una curva de TGA como se muestra en la figura 7 que muestra una pérdida

de masa no superior al 0,2 % en masa basándose en el peso de la forma cristalina, cuando se calienta de 10 a 250 °C a una velocidad de 10 K/min.

Ejemplos de realizaciones de DVS:

En una realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Forma A) caracterizada por que muestra un cambio de masa no superior al 0,05 % en masa basándose en el peso de la forma cristalina, cuando se mide mediante DVS como se muestra en la figura 4 con una humedad relativa en el intervalo del 0 al 95 % y una temperatura de aproximadamente 25 °C.

En otra realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (Forma A) caracterizada por que muestra un cambio de masa de no más del 0,1 % en masa basándose en el peso de la forma cristalina, cuando se mide mediante DVS como se muestra en la figura 8 con una humedad relativa en el intervalo del 0 al 95 % y una temperatura de aproximadamente 25 °C.

Ejemplos de realizaciones adicionales:

El siguiente ejemplo no limitativo es ilustrativo de la divulgación y no debe interpretarse como limitativo en modo alguno del alcance de la invención.

Ejemplo 120: Sal de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]

Se añadieron aproximadamente 1107 mg de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] y 435 mg de ácido fumárico a 8,5 ml de etanol, se calentó a 50 °C con agitación magnética durante una noche; se enfrió a TA y se mantuvo la agitación durante 3 horas. A continuación, se filtró la suspensión. Se obtuvieron aproximadamente 1,2 g de polvo blanco tras secarse a 50 °C al vacío.

Difracción de rayos X:

Los patrones de difracción de rayos X del polvo (XRPD) descritos en el presente documento se registraron en un difractómetro Bruker D8 Advance utilizando radiación de CuKα (longitud de onda 0,15406 nm). El patrón de XRPD se registró a entre 2° y 40° (2-theta).

Un experto en la materia apreciará que un patrón de XRPD puede obtenerse con un error de medición que depende de las condiciones de medición empleadas. En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de XRPD pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas. Debe entenderse además que las intensidades relativas también pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales y de la longitud de onda de la radiación de rayos X utilizada. La concordancia en los ángulos de difracción 2-theta entre la muestra y la referencia está dentro de 0,2° para la misma forma cristalina y dicho grado de error de medición debe tenerse en cuenta como perteneciente a los ángulos de difracción mencionados. Por consiguiente, debe entenderse que las formas cristalinas de la presente invención no se limitan a las formas cristalinas que proporcionan patrones de difracción de rayos X completamente idénticos a los patrones de XRPD representados en las figuras adjuntas divulgadas en el presente documento. Se incluye dentro del alcance de la presente invención cualquier forma cristalina que proporcione patrones de XRPD sustancialmente idénticos a los descritos en las figuras adjuntas. La capacidad para determinar las identidades sustanciales de los patrones de XRPD está dentro de las competencias de un experto en la materia.

En la figura 1 del presente documento se muestra un difractograma representativo de la forma cristalina A de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]. En la Tabla 1 a continuación se proporciona la lista de las reflexiones correspondientes.

Tabla 1: Posiciones de reflexión de XRPD y correspondientes intensidades relativas de la forma cristalina A de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] en el intervalo de 2 a 30° 2-Theta; una precisión típica de los valores 2-Theta está en el intervalo de ±0,2° 2-Theta, preferentemente de ±0,1° 2-Theta. Calorimetría diferencial de barrido (DSC):

Índice	**Ángulo (2-theta)**	**valor d Å**	**Intensidad rel. (%)**	**Picos relevantes**
1	9,7	9,10	7 (bajo)	1
2	10,3	8,61	7 (bajo)	8

Índice	Ángulo (2-theta)	valor d Å	Intensidad rel. (%)	Picos relevantes
3	13,4	6,62	5 (bajo)	4
4	14,4	6,14	5 (bajo)	9
5	18,4	4,82	26 (medio)	2
6	19,4	4,56	100 (alto)	3
7	20,7	4,29	14 (medio)	5
8	22,1	4,02	11 (bajo)	7
9	24,2	3,67	18 (medio)	6

El instrumento de DSC utilizado para analizar las formas cristalinas fue un TA Discovery. El instrumento se programó para calentarse a 10 °C por minuto en el intervalo de temperatura entre 30 °C y 300 °C bajo una corriente de nitrógeno a 50 ml/min.

Una curva de DSC representativa de la forma cristalina A de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] se muestra en la figura 2 y muestra una única endoterma con una temperatura de inicio de aproximadamente 162,5 °C y una temperatura de pico de aproximadamente 163,9 °C.

Método termogravimétrico:

El instrumento de TGA utilizado para analizar las formas cristalinas fue un TA Discovery. Se analizaron muestras de 2 a 10 miligramos a una velocidad de calentamiento de 10 °C por minuto en el intervalo de temperaturas entre 30 °C y aproximadamente 300 °C.

Una curva de TGA representativa de la forma cristalina A de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] se muestra en la figura 3 y muestra un etapa de aproximadamente 48 a 190 °C y una pérdida de masa no superior al 0,4 % en masa basándose en el peso de la forma cristalina.

Datos de sorción dinámica de vapor (DVS):

La sorción dinámica de vapor se realizó utilizando un sistema SMS Advantage. Se sometieron aproximadamente 10 mg de muestra a humedades variables entre el 0 % de HR y el 95 % de HR a 25 °C. La evaluación se realizó utilizando el software del sistema.

La figura 4 muestra los cambios de masa en equilibrio (delta m en % en peso en el eje y) de la forma cristalina A de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] durante el ciclo de sorción (marcado con triángulos) del 0 % al 40 % de HR, así como durante el ciclo de desorción (marcado con cuadrados) del 40 al 0 % de HR (en el eje x). La diferencia de masa entre el 0 y el 95 % de HR es inferior al 0,05 % en peso y no se observa ninguna histéresis significativa entre las curvas de sorción y desorción. Por lo tanto, la forma cristalina A de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] de la presente invención puede asignarse como no higroscópica.

Caracterización de la forma A de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]

Difracción de rayos X:

Los patrones de difracción de rayos X del polvo (XRPD) descritos en el presente documento se registraron en un difractómetro Bruker D8 Advance utilizando radiación de CuKα (longitud de onda 0,15406 nm). El patrón de XRPD se registró a entre 2° y 40° (2-theta).

En la figura 5 del presente documento se muestra un difractograma representativo de la forma cristalina A de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]. En la Tabla 2 a continuación se proporciona la lista de las reflexiones correspondientes.

Tabla 2: Posiciones de reflexión de XRPD y correspondientes intensidades relativas de la forma cristalina A de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-

a]piridin-2,5'-isoquinolina] en el intervalo de 2 a 30° 2-Theta; una precisión típica de los valores 2-Theta está en el intervalo de ±0,2° 2-Theta, preferentemente de ±0,1° 2-Theta.

Índice	Ángulo (2-theta)	valor d Å	Intensidad rel. (%)	Picos relevantes
1	6,2	14,28	11 (bajo)	2
2	10,9	8,11	62 (alto)	4
3	12,9	6,84	71 (alto)	7
4	16,1	5,50	43 (medio)	8
5	18,5	4,79	23 (medio)	5
6	20,9	4,25	66 (alto)	3
7	22,8	3,89	81 (alto)	6
8	24,9	3,59	100 (alto)	1

Calorimetría diferencial de barrido (DSC):

El instrumento de DSC utilizado para analizar las formas cristalinas fue un TA Discovery. El instrumento se programó para calentarse a 10 °C por minuto en el intervalo de temperatura entre 30 °C y 300 °C bajo una corriente de nitrógeno a 50 ml/min.

En la figura 6 se muestra una curva de DSC representativa de la forma cristalina A de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] y muestra una única endoterma con una temperatura de inicio de aproximadamente 172,2 °C y una temperatura de pico de aproximadamente 173,5 °C.

Método termogravimétrico:

El instrumento de TGA utilizado para analizar las formas cristalinas fue un TA Discovery. Se analizaron muestras de 2 a 10 miligramos a una velocidad de calentamiento de 10 °C por minuto en el intervalo de temperaturas entre 30 °C y aproximadamente 300 °C.

En la figura 7 se muestra una curva de TGA representativa de la forma cristalina A de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] y muestra un etapa de aproximadamente 23 a 173 °C y una pérdida de masa no superior al 0,2 % en masa basándose en el peso de la forma cristalina.

Datos de sorción dinámica de vapor (DVS):

La sorción dinámica de vapor se realizó utilizando un sistema SMS Advantage. Se sometieron aproximadamente 10 mg de muestra a humedades variables entre el 0 % de HR y el 95 % de HR a 25 °C. La evaluación se realizó utilizando el software del sistema.

La figura 8 muestra los cambios de masa en equilibrio (delta m en % en peso en el eje y) de la forma cristalina A de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] durante el ciclo de sorción (marcado con triángulos) del 0 % al 40 % de HR, así como durante el ciclo de desorción (marcado con cuadrados) del 40 al 0 % de HR (en el eje x). La diferencia de masa entre el 0 y el 95 % de HR es inferior al 0,1 % en peso y no se observa ninguna histéresis significativa entre las curvas de sorción y desorción. Por lo tanto, la forma cristalina A de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] de la presente invención puede asignarse como no higroscópica.

SPA in vitro con el dominio PAS-B de HIF2α

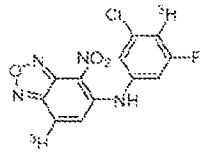
El ensayo de centelleo proximal (SPA) se basó en un ensayo de unión por competencia con el radioligando *N*-(3-cloro-5-fluorofenil-4-t)-4-nitrobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-7-t-5-amina (1,8 TBq/mmol, afinidad del ligando no marcado, CI_{50} = 82 ± 18 nM, n = 3). Los ensayos se realizaron usando placas de 384 pocillos (781207/Greiner) en las que una columna se designó como control de señal alta y contenía DMSO sin compuesto, y otra columna se designó como control de señal baja, y no contenía proteínas. Los compuestos (probados utilizando curva de dosis-respuesta de 14 puntos con diluciones de compuestos 1:3 desde 100 µM hasta 60 pM) se preincubaron durante 30 min con el dominio PAS-B de HIF2α (236-350, biotinilado en el *N*-terminal), antes de añadir el radioligando. Las

concentraciones finales en un volumen de ensayo de 60 µl fueron de 5 nM para HIF2α y 25 nM para el radioligando. El tampón de ensayo contenía Tris-HCl 50 mM a pH7 (Sigma), NaCl 20 mM (Fluka), BSA al 0,02 % (Sigma), Triton X-100 al 0,005 % (Pierce) y DTT 1 mM (Fluka). Tras un período de incubación de 30 minutos, se añadieron 5 µl de perlas de estreptavidina PVT SPA (Perkin Elmer) a 1,2 mg/ml, diluidas en el tampón. Tras una incubación de 60 minutos, las placas se centrifugaron y se leyeron en un Topcount NXT 384 (Packard). Se hicieron duplicados utilizando 2 placas diferentes, y se determinaron los valores medios de CI_{50} utilizando el sistema Helios basado en la siguiente ecuación: % de inhibición= [(control alto-muestra)/ (control alto-control bajo)] × 100. Los valores de CI_{50} en las actividades de HIF2α tabulados son la media de 1 a 10 experimentos independientes.

Purificación del dominio HIF2α PAS-B 236-350, biotinilado en el *N*-terminal

Los aminoácidos D236 - N350 del HIF2α humano (Uniprot Q99814) se expresaron a partir del plásmido pLAF727 (generado internamente) en *E. coli* Tuner (DE3) en presencia del plásmido pBirA (coexpresión de biotina ligasa) en medio Terrific Broth (TB) sustituido con antibióticos, biotina 200 µM, 8 mg/ml de L-arabinosa y β-D-1-tiogalactopiranósido de isopropilo 0,1 mM durante 18 h a 20 °C. Las células se recogieron por centrifugación y se congelaron hasta su posterior procesamiento. Las células se descongelaron y resuspendieron en tampón A (NaH_2PO_4 50 mM a pH 8,0, NaCl 300 mM, imidazol 20 mM, 25 U/ml de Benzonase® (Novagen)) y se incubaron durante 20 min a 4 °C. Tras añadir fluoruro de 4-(2-aminoetil)bencenosulfonilo (0,5 mM final), las células se lisaron con un homogeneizador Avestin a aproximadamente 20000 psi (5 bares de nitrógeno, 500 kPa) y los restos insolubles se eliminaron por centrifugación. La cromatografía de afinidad de metales inmovilizados se realizó con una columna HisTrap HP de 5 ml (GE) con tampón A y se eluyó con un gradiente a lo largo de 10 volúmenes de columna de tampón A sustituido con imidazol 300 mM. Las fracciones de proteínas eluidas se analizaron mediante Novex NuPage 4-12 % PAGE y la proteína marcada por afinidad se eliminó mediante la escisión de la proteasa HRV3C (de producción propia) durante una incubación de 18 h a 4 °C. En una última etapa de refinado, la proteína se cargó en una columna de exclusión por tamaño HiLoad Superdex 75 26/60 preequilibrada con tampón SEC (Tris 50 mM a pH 7,4, NaCl 150 mM, ácido 3,3',3''-fosfanotriiltripropanoico (TCEP) 1 mM, 10 % de glicerol). Se determinaron las fracciones positivas mediante análisis de PAGE (Novex NuPage 4-12 % BisTris). La masa correcta se determinó mediante RP LC-MS, e indicó la biotinilación completa de la proteína.

***N*-(3-cloro-5-fluorofenil-4-t)-4-nitrobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-7-t-5-amina**



Etapa 1: Se combinaron 7-bromo-*N*-(4-bromo-3-cloro-5-fluorofenil)-4-nitrobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-amina, 5,7-dibromo-4-nitrobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol (preparado como se describe en J. Med. Chem. 1974,17, 203-206., 420 mg, 1,2 mmol), 4-bromo-3-cloro-5-fluoroanilina (preparada como se describe en el documento WO 2012/143599, 302 mg, 1,3 mmol) y DMF (620 µl) a TA y se calentaron a 90 °C en atmósfera de argón durante 4 h. Se añadió MeOH (15 ml) a la RM enfriada y la mezcla se agitó a TA durante 15 min, se filtró y se lavó con MeOH, obteniéndose un sólido cristalino de color naranja. A continuación, el sólido se suspendió en MeOH (6 ml) y se sometió a reflujo durante 2 h con agitación, se enfrió a TA, se filtró y se lavó con MeOH, obteniéndose el compuesto del título tras secarse en forma de un sólido de color naranja.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,52 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H).

Etapa 2: *N*-(3-cloro-5-fluorofenil-4-t)-4-nitrobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-7-t-5-amina

Se suspendieron 7-bromo-*N*-(4-bromo-3-cloro-5-fluorofenil)-4-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-amina (Etapa 1, 6,86 mg, 14,70 µmol) y catalizador de Lindlar (20,63 mg) en DMF (0,7 ml) y se añadieron 11,8 µl de $(iPr)_2NEt$ (8,74 mg; 67,6 µmol). La suspensión de color rojo oscuro se desgasificó tres veces en el colector de alto vacío y se agitó en una atmósfera de gas tritio (9,0 Ci) durante 2 h a TA. El disolvente se eliminó al vacío y el tritio lábil se intercambió añadiendo etanol (1 ml), agitando la solución y eliminando de nuevo el disolvente al vacío. Este proceso se repitió tres veces. Finalmente, el sólido bien secado se extrajo con 5 ml de etanol y la suspensión se filtró a través de una membrana de nailon de 0,2 µm obteniendo una solución de color rojo oscuro. La actividad del producto en bruto fue de 281 mCi. La pureza radioquímica se determinó en un 23 %

(HPLC 22). La purificación de 250 mCi (9,25 GBq) se realizó por HPLC (RP-HPLC 6). Las fracciones que contenían producto se trataron con $NaHCO_3$ acuoso (5 %) y el volumen se redujo parcialmente utilizando un evaporador rotatorio. El producto se capturó con un cartucho Phenomenex StrataX (3 ml, 100 mg), y luego se eluyó con 10 ml de etanol. El extracto contenía el compuesto del título con una actividad de 41,6 mCi y una pureza radioquímica >99 %. La actividad específica se determinó en 38,9 Ci/mmol.

Preparación de soluciones de compuestos para ensayos celulares

Se prepararon soluciones madre de los compuestos a una concentración de 10 mM en DMSO y se almacenaron a 4 °C. Cuando fue necesario para obtener una curva de dosis-respuesta completa, las soluciones madre se diluyeron previamente en DMSO hasta 1:1000 la concentración inicial reducida deseada. Al día siguiente de la siembra de las células, se dispensaron once diluciones seriadas 1:2 de cada compuesto directamente en las placas de ensayo celular utilizando un dispensador digital sin contacto HP 300D (TECAN) o un dispensador acústico ATS100 (EDC Biosystems).

Ensayo celular iScript para HIF2α

La modulación mediada por el compuesto de la expresión regulada por HIF2α del gen diana hEGLN3 endógeno (OMIM: 606426), así como beta-actina (OMIM: 102630) como control constitutivo, se evaluó en células 786-O (RRID CVCL_1051) empleando una estrategia de RT-PCR cuantitativa. En resumen, las células 786-O se mantuvieron en un medio de crecimiento compuesto por DMEM (GIBCO n.º 11995-065), L-glutamina 2 mM (BioConcept n.º 5-10K50-H), Penicilina/Estreptomicina 1x (BioConcept n.º 4-01F00-H), de suero fetal de ternero al 10 % (Gibco n.º A31608-01), piruvato sódico 1 mM (BioConcept n.º 5-60F00-H). Las células se sembraron a razón de 1.000 células/20 µl/pocillo en placas de 384 pocillos de pared blanca y fondo transparente (Greiner n.º 781098) y se incubaron durante una noche a 37 °C antes de añadir diluciones seriadas de compuestos como se ha descrito anteriormente. Tras la incubación durante 48 horas a 37 °C, se desechó el sobrenadante del medio y se secó la placa invirtiéndola sobre un pañuelo de papel. Se repitió el mismo procedimiento tras un lavado con 20 µl de solución salina tamponada con fosfato. Tras añadir 25 µl/pocillo de reactivo de preparación de muestras iScript (BioRad n.º 170-8899) con una pipeta Matrix de 16 canales, se incubó la placa durante 2 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se extrajeron 20 µl de sobrenadante del lisado y se transfirieron a una nueva placa de 384 pocillos (Costar n.º 3656) y se diluyeron 1:3 añadiendo 5 µl del lisado a 10 µl de H_2O utilizando un manipulador de líquidos Bravo (Agilent). Se añadieron 2 µl del lisado diluido a los 8 µl de una mezcla maestra que contenía 5 µl del kit iTaq Universal Probes One-step (BioRad n.º 172-5141), 0,25 µl de supermix de transcripción inversa iScript (BioRad n.º 1708840), 0,25 µl de sonda TaqMan 40x marcada con HEX-ZEN para beta-actina (IDT n.º Hs.PT.39a.22214847: Sonda 5' HEX- TCA TCC ATG/ZEN/GTG AGC TGG CGG -3' Iowa Black FQ, Cebador 1: ACA GAG CCT CGC CTT TG; Cebador 2: CCT TGC ACA TGC CGG AG), 0,25 µl sonda TaqMan marcada con FAM-ZEN 40x para hEGLN3 (IDT n.º Hs.PT.58.189348: Sonda 5' 6-FAM-TTT GGC TTC/ZEN/TGC CCT TTC TTC AGC-3' Iowa Black FQ, Cebador 1: CAC GGT CAG TCT TCA GTG AG; Cebador 2: CGC AAC CAG ATA TGC TAT GAC T), 2,25 µl de agua sin RNasa, precubierta en una placa de 384 pocillos (ABI n.º 4309849) usando una pipeta Matrix de 16 canales. La placa se selló con una película óptica compatible con PCR (MicroAmp, ABI n.º 4360954) y se centrifugó (1500 rpm, 5 min, + 4 °C) para recoger todos los reactivos en el fondo del pocillo y eliminar las burbujas. El contenido de la placa se amplificó en un termociclador 7900HT (ABI) utilizando las siguientes condiciones: Etapa 1: 50 °C durante 10 min, Etapa 2: 95 °C durante 3 min, Etapa 3 (40x): 95 °C durante 15 s, 60 °C durante 1 min. Se utilizó ROX (volumen de reacción 10 µl) como referencia pasiva. Los datos se recogieron con ajuste manual del Ct umbral (beta-actina: 0,046, hEGLN3: 0,06) y se analizaron mediante el método de 2^(-ΔΔCt). Por tanto, para cada muestra, se calcularon los siguientes valores: 2^(-Ct)a para beta-actina, 2^(-Ct)e para EGLN3, y 2^(-ΔCt) calculado como (2^(-Ct)e/2^(-Ct)a). Se calcularon la media 2^(-ΔCt) y como la desviación estándar correspondiente para cada muestra. Tomando como referencia la muestra tratada con DMSO, se calculó el 2^(-ΔΔCt) de cada muestra del siguiente modo: 2^(-ΔΔCt) = 2^(-ΔCt)muestra / (2^(-ΔCt)DMSO). Tras calcular la expresión diferencial como 2^(-ΔΔCt) para cada muestra, se expresó como porcentaje (x100) para obtener una curva de dosis-respuesta en % del control de DMSO y se calcularon las CI50 mediante un modelo de ajuste tetraparamétrico.

Ensayo de genes indicadores (RGA) de elementos de respuesta a la hipoxia (HRE) celular *in vitro* para HIF1α y HIF2α

La capacidad de los compuestos para inhibir la transcripción dependiente de HIF2α e HIF1α se evaluó en células 786-O-HRE-Luc y RCC4-HRE-Luc, respectivamente. La supuesta inhibición no selectiva de la actividad o expresión de la luciferasa de luciérnaga se evaluó en células 786-O-UB6-Luc y RCC4-UB6-Luc, respectivamente. Las líneas indicadoras se generaron de la siguiente manera: 786-O (RRID: CVCL _1051) y RCC4 (RRID: CVCL_0498) de carcinoma de células renales se obtuvieron de ATCC y Celeste Simon (Universidad de Pensilvania), respectivamente. Se transdujeron ambas líneas celulares con un vector lentivírico en el que la expresión de una versión desestabilizada por PEST de la luciferasa luciérnaga está bajo el control de un promotor mínimo acoplado a cuatro copias de una secuencia mínima de elemento de respuesta a la hipoxia (HRE) (pLenti 4xHRE Luc PEST), o de un promotor del gen UBC constitutivo (pLenti UB6 Luc PEST). En resumen, para la construcción del vector pLenti 4xHRE Luc PEST, se sintetizaron oligonucleótidos de ADN 4xHRE, se hibridaron y se clonaron en el vector plasmídico pGL4.27 (Promega) predigerido con las enzimas de restricción NheI y HindIII. La secuencia de los dos oligonucleótidos de ADN era la siguiente: NheI 4xHRE HindIII DIR: ctagcctgcacgtactgcacgtactgcacgtactgcacgtacgctcgcttcgaa; NheI 4xHRE HindIII REV agctttcgaagcgagcgtacgtgcagtacgtgcagtacgtgcagtacgtgcagg. A continuación, se realizó la PCR del fragmento

4xHRE Luc PEST a partir de este plásmido con los sitios de enzimas de restricción NheI y XhoI en los dos extremos, y se insertó en pLenti6/BLOCK iT DEST (Thermo Fisher Scientific) predigerido con las enzimas de restricción NheI y XhoI. Para la construcción del vector pLenti UB6 Luc PEST, se realizó una PCR de la secuencia Luc PEST a partir de pGL4.27 (Promega) utilizando las enzimas de restricción EcoRV y XhoI en los dos extremos, y se insertó en pLenti6/UBC/V5/DEST (Thermo Fisher Scientific) predigerido con las mismas enzimas. Se infectaron células 786-O y RCC4 (300.000 por pocillo de una placa de 6 pocillos) en presencia de 10 µg/ml de polibreno con lentivirus cosechados dos días después de la transfección de células HEK293-FT (ThermoFisher Scientific n.º R70007) (80 % de confluencia en una placa de 100 cm^2) con una mezcla de 1,5 ml de OptiMEM (ThermoFisher Scientific n.º 31985062) con 3 µg de los plásmidos deseados y 9 µl de ViralPower Packaging mix (ThermoFisher Scientific n.º K497500), y 1,5 ml de OptiMEM con 36 µl de Lipofectamine 2000 (ThermoFisher Scientific n.º 11668019). Las células infectadas con éxito se seleccionaron utilizando blasticidina (Gibco n.º A11139-03) a una concentración final de 5 µg/ml. Las líneas celulares estables resultantes se denominaron 786-O pLenti 4xHRE Luc PEST (abreviado: 786-O-HRE-Luc), 786-O pLenti UB6 Luc PEST (abreviado: 786-O-UB6-Luc), RCC4 pLenti 4xHRE Luc PEST (abreviado: RCC4-HRE-Luc) y RCC4 pLenti UB6 Luc PEST (abreviado: RCC4-UB6-Luc). Las 4 líneas celulares se mantuvieron en un medio de crecimiento compuesto por DMEM (GIBCO n.º 11995-065), L-glutamina 2 mM (BioConcept n.º 5-10K50-H), suero fetal de ternera al 10 % (Gibco n.º A31608-01), penicilina/estreptomicina 1× (BioConcept n.º 4-01F00-H), de piruvato sódico 1 mM (BioConcept n.º 5-60F00-H) y 5 µg/ml de blasticidina (Gibco n.º A11139-03) a 37 °C en una estufa de incubación humidificada con un 5 % de CO_2.

Para el ensayo del gen indicador, las líneas celulares individuales se sembraron a razón de 2.500 células/20 µl/pocillo en placas de 384 pocillos de pared blanca y fondo transparente (Greiner n.º 781098) y se incubaron durante una noche a 37 °C antes de añadir diluciones seriadas del compuesto, tal como se ha descrito anteriormente. Tras la incubación durante 24 horas a 37 °C, la modulación de la actividad del gen indicador mediada por el compuesto se cuantificó 5 min después de la adición de 20 µl de BrightGlo (Promega, n.º de Cat. E2620), midiendo la intensidad de la luminiscencia en un lector de placas multimodo M1000 (TECAN) con tiempos de integración de 100 ms. Para el análisis de los datos, se restó de todos los puntos de datos el valor de fondo del ensayo determinado en los pocillos que contenían medio, pero no células. Los efectos de los compuestos dependientes de la dosis se expresaron como % del control tratado con vehículo (señal de luminiscencia producida por las células que recibieron solo DMSO) y las CI50 se calcularon utilizando un modelo de ajuste tetraparamétrico. La concentración de DMSO se normalizó al 0,1 % en todos los pocillos.

Actividades *in vitro* de HIF2α tabuladas

Ejemplo	CI_{50} de HIF2α SPA(nM)	CI_{50} de HIF2α iScript (nM)	CI_{50} de HIF2α HRE RGA (nM)
1	≤3	65	232
2	12	152	1530
3	12	187	>10000
4	9	155	699
5	9	138	328
6	8	84	250
7	≤3	32	82
8	14	198	271
9	15	173	2210
10	21	77	207
11	≤3	33	89
12	8	59	250
13	5	42	113
14	9	57	146
15	16	128	392
16	≤6	43	372
17	62	199	466

Ejemplo	CI_{50} de HIF2α SPA(nM)	CI_{50} de HIF2α iScript (nM)	CI_{50} de HIF2α HRE RGA (nM)
18	6	37	92
19	36	144	446
20	15	155	892
21	36	121	1100
22	8	37	185
23	4	30	92
24	15	151	364
25	19	83	202
26	≤6	34	144
27	12	102	188
28	5	66	169
29	8	93	1310
30	27	129	1350
31	9	37	246
32	13	78	861
33	17	78	547
34	23	197	1430
35	9	83	267
36	6	73	147
37	25	89	308
38	12	84	322
39	≤6	49	251
40	6	50	190
41	11	54	283
42	8	72	96
43	10	59	180
44	13	65	112
45	≤10	85	313
46	13	50	68
47	11	82	694
48	≤10	63	974
49	12	173	979
50	≤10	61	153
51	9	81	509
52	11	87	416
53	14	184	839
54	33	85	317
55	9	115	7650
56	13	164	6660
57	12	62	196

Ejemplo	CI_{50} de HIF2α SPA(nM)	CI_{50} de HIF2α iScript (nM)	CI_{50} de HIF2α HRE RGA (nM)
58	8	173	183
59	12	55	73
60	6	27	65
61	17	51	143
62	13	102	484
63	11	197	465
64	10	51	236
65	≤3	30	114
66	≤8	47	385
67	15	57	107
68	11	111	670
69	9	44	273
70	20	96	1670
71	20	181	n.d.
72	7	84	n.d.
73	≤6	135	542
74	≤10	108	517
75	76	183	n.d.
76	49	175	777
77	≤3	103	600
78	8	161	4230
79	5	70	n.d.
80	11	106	2040
81	≤10	57	143
82	≤3	39	155
83	9	30	27
84	3	69	184
85	4	71	204
86	13	64	179
87	n.d.	159	n.d.
88	≤4	32	142
89	≤7	34	220
90	10	162	n.d.
91	5	30	262
92	29	153	626
93	12	178	n.d.
94	33	197	2260
95	23	181	271
96	32	199	518
97	11	57	193

Ejemplo	CI_{50} de HIF2α SPA(nM)	CI_{50} de HIF2α iScript (nM)	CI_{50} de HIF2α HRE RGA (nM)
98	17	104	120
99	10	71	286
100	4	63	106
101	15	149	n.d.
102	11	48	66
103	42	109	417
104	≤5	118	624
105	21	183	248
106	10	81	148
107	7	189	807
108	29	156	692
109	4	42	90
110	n.d.	35	n.d.
111	9	43	100
112	7	41	116
113	4	32	n.d.
114	42	84	356
115	≤3	30	n.d.
116	6	46	n.d.
117	≤4	24	281
118	16	161	1030
119	19	97	292
n.d.= no determinado			

Modelos de crecimiento tumoral *in vivo* HIF2α 786-0 y SKRC-01

Animales y condiciones de mantenimiento:

- Ratones:

Los experimentos se realizaron en ratones hembra desnudos Crl:NU(NCr)-Foxn1nu-Homocitogos (Charles River, Alemania). Los animales tenían 6-9 semanas de edad en el momento en que se aplicó el compuesto. Los animales se alojaron en condiciones higiénicas optimizadas en jaulas Makrolon tipo III (máx. 5 animales por jaula) con libre acceso a comida y agua. Se permitió que se adaptaran durante al menos 6 días antes de iniciar el experimento.

- Ratas:

Los experimentos se realizaron en ratas hembra desnudas Rowett Hsd: RH-Fox1rnu (Harlan, Países Bajos). Los animales tenían 6-9 semanas de edad en el momento en que se aplicó el compuesto. Los animales se alojaron en condiciones higiénicas optimizadas en jaulas Makrolon tipo III (máx. 2 animales por jaula) con libre acceso a comida y agua. Se permitió que se adaptaran durante al menos 6 días antes de iniciar el experimento.

Las especies de roedores utilizadas para los modelos de crecimiento tumoral se seleccionaron en función de los perfiles farmacocinéticos determinados para cada compuesto.

Línea celular y cultivo celular: Las células SKRC-01 se cultivaron en 500 ml de medio RPMI1640 + 5 ml de L-glutamina + 50 ml de FCS + 5 ml de piruvato sódico + 5 ml de HEPES y se incubaron a 37 °C en una atmósfera

humidificada con un 5% de CO_2. Las células se recogieron con tripsina-EDTA, se resuspendieron en medio de cultivo (con aditivos) y se contaron con un sistema Casy®. Por último, se centrifugaron las células y se suspendieron en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) enfriada con hielo. Los reactivos del cultivo celular se adquirieron de BioConcept (Allschwil, Suiza).

Establecimiento de xenoinjertos de tumores in vivo: Los tumores SKRC-01 se establecieron mediante inyección subcutánea de 5 × 10^6 células en 150 µl de HBSS (Sigma n.º H8264): Matrigel (50 %:50 %) en el costado derecho de ratones o ratas desnudos. Para los experimentos de eficacia, los tratamientos se iniciaron cuando los volúmenes tumorales medios eran de aproximadamente 300 mm^3 (21 días después de la inyección de células tumorales) en ratones y de aproximadamente 350 mm^3 (21 días después de la inyección de células tumorales) en ratas.

Formulación del compuesto y tratamiento de los animales: El compuesto A se preparó para su dosificación como suspensiones homogéneas en 10 % de etanol + 30 % de PEG400 + 60 % de agua con 0,5 % de MC + 0,5 % de Tween 80. Se prepararon suspensiones frescas una vez cada 7 días y se almacenaron a 4 °C. El compuesto A o el vehículo se administraron por vía oral a un volumen de 10 ml/kg.

Evaluación de la actividad antitumoral: Los volúmenes tumorales se midieron con calibres y se determinaron según la fórmula: longitud × diámetro^2 × π/6. Además de presentar los cambios de los volúmenes tumorales a lo largo de los tratamientos, la actividad antitumoral se expresa como T/C % (cambio medio del volumen tumoral de los animales tratados / cambio medio del volumen tumoral de los animales de control) × 100. Las remisiones (%) se calcularon de acuerdo con la fórmula ((volumen tumoral medio al final del tratamiento - volumen tumoral medio al inicio del tratamiento)/ volumen tumoral medio al inicio del tratamiento) x 100. Los pesos corporales y volúmenes tumorales se registraron de dos a tres veces por semana.

Análisis estadístico: Los valores absolutos del crecimiento del tumor primario y del peso corporal se utilizaron para realizar las comparaciones estadísticas entre grupos (ANOVA unilateral seguido de la prueba de Dunnett o de Tukey para datos con distribución normal; ANOVA en rangos para datos sin distribución normal seguido de la prueba de Dunnett para grupos de igual tamaño o de Dunn para grupos de tamaño desigual). El nivel significativo se fijó en $p < 0,05$. Todos los cálculos estadísticos se llevaron a cabo utilizando SigmaStat.

Evaluación de la actividad de PD: Para cada muestra tumoral, se preparó polvo tumoral pulverizando tejido congelado con un CryoPrep siguiendo las instrucciones del fabricante (Covaris, Woburn, Massachussets, EE. UU.). Se transfirió una alícuota de 10 mg de polvo tumoral sobre nieve carbónica a un tubo Eppendorf preenfriado y se lisó en 700 µl del tampón RLT suministrado en el kit RNeasy mini (Qiagen, n.º 74104 o n.º 74106).

El lisado se homogeneizó primero manualmente utilizando una jeringa y una aguja 20G o 21G antes de utilizarlo para la extracción de ARN utilizando los protocolos QiaShredder y RNeasy mini (Qiagen, kit n.º 79656 y kit n.º 74104 o n.º 74106, respectivamente). La concentración de ARN se midió con el espectrómetro NanoDrop (BioTek, ND2000). Se retrotranscribió un microgramo de ARN con el kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad (Life Technologies, kit n.º 4368813) y se utilizaron 14 ng del ADNc resultante en el ensayo TaqMan de una unidad de plexado utilizando Fast Advanced Mastermix en un volumen final de 10 µl por reacción. Todas las reacciones se realizaron por triplicado en una placa de reacción MicroAmp Optical de 384 pocillos (Life Technologies, n.º 4309849) sellada con la película óptica correspondiente (Life Technologies, n.º 4311971) en el ciclador ABI 7900HT utilizando los parámetros de ciclado por defecto y ROX como referencia pasiva.

Cebadores para el gen de interés, CCND1 humano (Integrated DNA technologies, n.º Hs.PT.56a.3857509, Sonda 5' -/56-FAM/TGCCAGGAG/ZEN/CAGATCGAAGCC/3IABkFQ/- 3', Cebador 1: 5'-CCAGAGTGATCAAGTGTGACC-3'; Cebador 2: 5'-CGCAGGCTTGGACTCCAG-3') y para el gen normalizador, beta-actina humana (ABI, kit n.º 4326315E) se comprobó su intervalo lineal y su eficacia en la PCR equivalente y, por tanto, se validaron para el uso del método de cálculo de 2^(-ΔΔCt).

Los datos se recogieron con ajuste manual del Ct umbral y se analizaron mediante el método 2^(-ΔΔCt).

	Valores de Ct umbral	
	CCND 1	β-actina
Figura 9a	0,3188	0,0268
Figura 10a	0,0811	0,0312
Figura 11a	0,1453	0,0482

Se calcularon la media y la desviación estándar para cada grupo de triplicados.

El ΔCt (delta Ct) de cada muestra se calculó como la diferencia entre el Ct del gen de interés (CCND1) y el gen de referencia (beta-actina). La desviación típica de esta diferencia es igual a la raíz cuadrada de la suma de la desviación típica al cuadrado del Ct medio individual.

El ΔΔCt (delta-delta Ct) es la diferencia entre el ΔCt de la muestra de interés (p. ej.: muestra tratada) y el ΔCt de las muestras de referencia (grupo tratado con vehículo). Igual que antes, la desviación típica de esta diferencia es igual a la raíz cuadrada de la suma de la desviación típica al cuadrado de los ΔCt individuales. La expresión diferencial se calculó como 2^(-ΔΔCt) para cada muestra.

El error del 2^(-ΔΔCt) se calculó como un rango que depende de la desviación típica del término ΔΔCt (2^(x) es una función estrictamente positiva, creciente pero no lineal)

A continuación, se normalizaron los resultados estableciendo el valor medio del vehículo en 1,0 para cada gen de interés.

Ejemplo 121

La actividad antitumoral del ejemplo 31 se demostró en un modelo de ratón 786-O (Figuras 9a y 9b). Se trataron ratones desnudos hembra portadores de xenoinjertos subcutáneos 786-O con el ejemplo 31 a 30 mg/kg por vía oral 1 v/d o el control de vehículo. Los tratamientos comenzaron 34 días después de la inoculación del tumor y duraron 21 días. Los valores se expresan como media ± EEM con un tamaño de muestra de n = 6 ratones por grupo. El volumen tumoral inicial en el día 0 era de aproximadamente 260 mm^3.

Materiales y métodos

Animales y condiciones de mantenimiento:

- Ratones:

Los experimentos se realizaron en ratones hembra desnudos Crl:NU(NCr)-Foxn1nu-Homocitogos (Charles River, Alemania). Los animales tenían 6-9 semanas de edad en el momento en que se aplicó el compuesto. Los animales se alojaron en condiciones higiénicas optimizadas en jaulas Makrolon tipo III (máx. 5 animales por jaula) con libre acceso a comida y agua. Se permitió que se adaptaran durante al menos 6 días antes de iniciar el experimento.

Línea celular y cultivo celular: Las células 786-O y SKRC-01 se cultivaron en 500 ml de medio RPMI1640 + 5 ml de L-glutamina + 50 ml de FCS + 5 ml de piruvato sódico + 5 ml de HEPES y se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada con un 5% de CO_2. Las células se recogieron con tripsina-EDTA, se resuspendieron en medio de cultivo (con aditivos) y se contaron con un sistema Casy®. Por último, se centrifugaron las células y se suspendieron en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) enfriada con hielo. Los reactivos del cultivo celular se adquirieron de BioConcept (Allschwil, Suiza).

Establecimiento de xenoinjertos de tumores in vivo: Los tumores 786-O y SKRC-01 se establecieron mediante inyección subcutánea de 5 × 10^6 células en 150 µl de HBSS (Sigma n.º H8264): Matrigel (50 %:50 %) en el costado derecho de ratones o ratas desnudos. Para los experimentos de eficacia, los tratamientos se iniciaron cuando los volúmenes tumorales medios fueron de aprox. 300 mm^3 (de 34 a 45 días después de la inyección de células tumorales).

Establecimiento de xenoinjertos de tumores de cáncer CCRcc derivados de pacientes in vivo: Las muestras tumorales de pacientes procedentes de resección quirúrgica se implantaron directamente por vía subcutánea en ratones desnudos sin ninguna manipulación *in vitro*. Se considera que un modelo está establecido después de al menos tres pases consecutivos en ratones. Se cultivaron xenoinjertos tumorales (HKIX1169, HKIX1569, HKIX2207, HKIX2347, HKIX2597, HKIX2967, HKIX3629, HKIX3717, HKIX5510, HKIX5739, 28797-HX, 28799-HX, 28800-HX, 28805-HX, 28806-HX, 28807-HX, 28809-HX, 28814-HX, 28817-HX, 28836-HX, 28837-HX y 29158-HX) por vía subcutánea en ratones desnudos mediante implantación s.c. en el costado derecho de un fragmento tumoral embebido en matrigel procedente de un ratón donante. Para los experimentos de eficacia, los tratamientos se iniciaron siempre cuando el volumen tumoral medio de cada grupo alcanzó los 200-400 mm^3 (entre 20 y 85 días después de la inoculación de las células).

Formulación del compuesto y tratamiento de los animales: Se preparó (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] (compuesto A) para su dosificación como suspensiones homogéneas en 10 % de etanol + 30 % de PEG400 + 60 % de agua con 0,5 % de MC + 0,5 % de Tween 80. El everolimus (RAD001 (compuesto C)) se prepara como solución en agua. Se prepararon nuevas suspensiones o soluciones cada 7 días y se almacenaron a 4 °C. La (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]

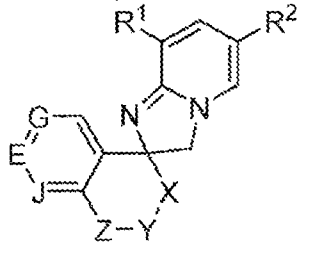
(Compuesto A) y el everolimus (RAD001 (Compuesto C)) o el vehículo se administraron por vía oral a un volumen de 10 ml/kg. Los resultados de los experimentos en HKIX2207 y HKIX2967 se ilustran en las figuras 12-14.

Evaluación de la actividad antitumoral: Los volúmenes tumorales se midieron con calibres y se determinaron según la fórmula: longitud × diámetro^2 × π/6. Además de presentar los cambios de los volúmenes tumorales a lo largo de los tratamientos, la actividad antitumoral se expresa como T/C % (cambio medio del volumen tumoral de los animales tratados / cambio medio del volumen tumoral de los animales de control) × 100. Las remisiones (%) se calcularon de acuerdo con la fórmula ((volumen tumoral medio al final del tratamiento - volumen tumoral medio al inicio del tratamiento)/ volumen tumoral medio al inicio del tratamiento) x 100. Los pesos corporales y volúmenes tumorales se registraron de dos a tres veces por semana.

Análisis estadístico: Los valores absolutos del crecimiento del tumor primario se utilizaron para realizar las comparaciones estadísticas entre grupos (ANOVA unilateral seguido de la prueba de Dunnett o de Tukey para datos con distribución normal; ANOVA en rangos para datos sin distribución normal seguido de la prueba de Dunnett para grupos de igual tamaño o de Dunn para grupos de tamaño desigual). El nivel significativo se fijó en $p < 0,05$. Todos los cálculos estadísticos se realizaron con GraphPad Prism8.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



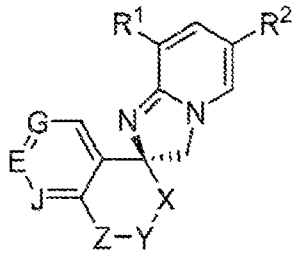
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde
R^1 es F, Cl, Br, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$ u OCF_3;
R^2 es F, Cl, CF_3 o CN;
X es $(CH_2)_{1-2}$, CHF, CHD, CD_2 o CF_2;
Y es $(CH_2)_{0-2}$, CHF, CHD, CD_2, O, S, OCH_2 o CF_2;
Z es CH_2, CD_2, CHF, CDF, CF_2, CH(OH), CO, $CH(CH_3)$, O o S,
en donde, cuando Y es O, OCH_2 o S, Z es CH_2;
en donde, cuando Z es O, S, o NCH_3, Y es $(CH_2)_{0-2}$ o CF_2;
en donde, cuando Z es CH(OH), Y es CHF o CF_2;
J es CR^J;
en donde R^J es H, F, Cl, Br, CH_3, CD_3, CF_3, CHF_2, CDF_2, OCH_3 o CN;
E es CR^E o N;
en donde R^E es H, F, Cl, Br, I, CN, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CD_3, CHD_2, CH_2D, CHF_2, CDF_2, $C(CH_3)F_2$, $C(CD_3)F_2$, CF_3, ciclopropilo, OCH_3, OCH_2CH_2OH, OCF_3, SCH_3 o $SCHF_2$; y
G es CH o N;
en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
R^1 es F, Cl u $OCHF_2$;
R^2 es CF_3 o CN;
X es CH_2 o CHF;
Y es un $(CH_2)_{0-2}$ o CHF;
Z es CHF, CDF, CF_2, O o S;
J es CR^J;
en donde R^J es H, F, Cl, CH_3 o CDs;
E es CR^E o N;
en donde R^E es H, F, Br o CF_3; y
G es CH.

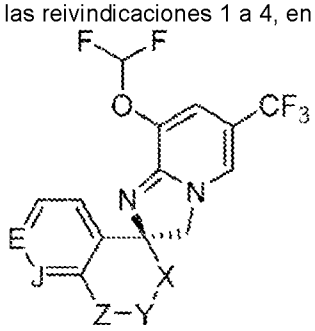
3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
R^1 es $OCHF_2$;
R^2 es CF_3;
X es CH_2 o CHF;
Y es $(CH_2)_{0-2}$;
Z es CF_2 u O;
J es CR^J;
en donde R^J es H, F, Cl, CH_3 o CD_3;
E es CR^E o N;
en donde R^E es H, F, Br o CF_3; y
G es CH.

4. El compuesto de fórmula (I) o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto de fórmula (I) se define como se muestra en la fórmula (Ia)



(Ia).

5. El compuesto de fórmula (I) o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto de fórmula (I) se define como se muestra en la fórmula (Ib)



(Ib).

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5,
en donde
X es CH_2 o CHF;
Y es $(CH_2)_{0-2}$;
Z es O, S o CF_2;
E es CR^E o N;
en donde R^E es H, F, Br o CF_3; y
J es CR^J;
en donde R^J es H, F, Cl, CH_3 o CD_3.

7. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en:
(*S*)-5'-bromo-8-(difluorometoxi)-4'-fluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-4',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno];
(*S*)-8'-(difluorometoxi)-3,6'-bis(trifluorometil)-5,6-dihidro-3'*H*-espiro[ciclopenta[*c*]piridin-7,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-5'-bromo-8-(difluorometoxi)-4'-fluoro-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno]-6-carbonitrilo;
(*S*)-5'-bromo-4'-fluoro-8-(fluorometoxi)-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-5',6-bis(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno];
(*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
(*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1-naftalen]-4'(3'*H*)-ona;
(1'*S*,3'*R*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1-naftaleno]-4'(3*H*)-ona;
(1'*S*,3'*R*,4',*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'-ol;
(*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-naftaleno];
(*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo;
(*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-4',4',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-4',4',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo;
(*S*)-6'-bromo-8-cloro-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
(*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',3',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1-naftalen]-4'(3'*H*)-ona;
(1'*S*,4'*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',3',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'-ol;

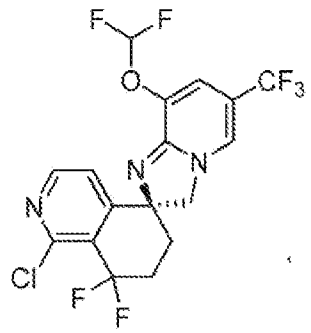
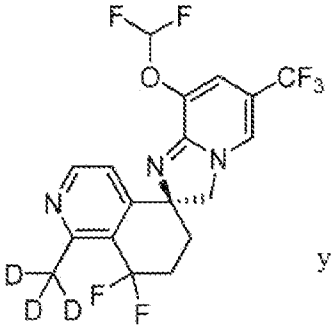
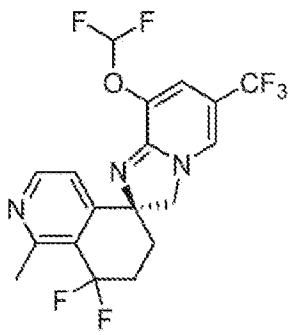
(1'*S*,4'*R*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',3',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'-ol;
(1'*S*,3'*R*)-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1-naftalen]-4'(3'*H*-ona;
(1'*S*,3'*R*)-8-(difluorometoxi)-3',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'(3'*H*)-ona;
(*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo;
(*S*)-8-(difluorometoxi)-4',4',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
(2S,4'S)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-4',5'-difluoro-3',4'-dihidro-2'H,3H-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo;
(1'S,4'S)-8-(difluorometoxi)-4',5'-difluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H,3H-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo;
(*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo;
d_2-(*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo;
(*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
(*S*)-5',6',8-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
(*S*)-1'-cloro-8',8'-difluoro-8-metoxi-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina];
(*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-1'-metil-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3H,6'H-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,5'-isoquinolina];
(S)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-1'-(metil-d3)-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3H,6'H-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,5'-isoquinolina];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-1'-metoxi-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-6'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo;
(*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina];
(*S*)-3'-cloro-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-6',7'-dihidro-3*H*,5'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,8'-isoquinolina];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6'-carbonitrilo;
(*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6',7-bis(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-7-cloro-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]; (*S*)-7-bromo-8-fluoro-8'-(fluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*--espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-7-cloro-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-8'-(difluorometoxi)-6',7-bis(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-8'-(difluorometoxi)-7,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-metil-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]; (*S*)-8-cloro-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]; (*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]-6'-carbonitrilo;
(*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]; (*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-yodo-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]-6'-carbonitrilo; (*S*)-7-bromo-6'-cloro-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]; (*S*)-8'-cloro-6',7-bis(trifluorometil)-3*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-7,8'-bis(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-(difluorometil)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-8'-cloro-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-pirano[2,3-*c*]piridina];
(2'*S*,3*R*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(2'*S*,3*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(2'*S*,3*R*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-3-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(2'*S*,3*R*)-8'-(difluorometoxi)-3-fluoro-7-yodo-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(2'*S*,3*R*)-8'-(difluorometoxi)-3-fluoro-6',7-bis(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(2'*S*,3*R*)-8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6-(trifluorometil)-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-isocromano]; (*S*)-7'-cloro-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocroman]-6-carbonitrilo;
(*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6-(trifluorometil)-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano]-6-carbonitrilo;
(*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6,7'-bis(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiopirano[3,2-*c*]piridina];

(*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-isotiocromano]-6-carbonitrilo; (*S*)-8'-(difluorometoxi)-9-fluoro-6'-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*,3'*H*-espiro[benzo[*b*]oxepin-5,2'-imidazo [1,2-*a*]piridina];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-1'-(difluorometil)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina];
(*S*)-5'-bromo-4',8-dicloro-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno];
(*S*)-5'-bromo-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-yodo-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno]-6-carbonitrilo;
(*S*)-8-(difluorometoxi)-4'-fluoro-5',6-bis(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3H-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-indeno];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3H-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1-indeno]; (*S*)-5',8-difluoro-6'-metoxi-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2*H*,3*H*-espiro[imidazo [1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
(*S*)-8-fluoro-6,6'-bis(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
rac-5',6',8-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
(*S*)-8-cloro-5'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
(*S*)-6'-bromo-5'-fluoro-8-metoxi-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
rac-5'-bromo-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
(*S*)-5'-cloro-8-(difluorometoxi)-6'-fluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
(2*S*,3'*R*,4'*R*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-3',4',5'-trifluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-6'-metoxi-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-5',6'-difluoro-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-6,6'-bis(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
rac-8-(difluorometoxi)-5',6-bis(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2'H,3H-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,1'-naftaleno];
(*S*)-5'-cloro-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-2*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
(*S*)-6'-bromo-6-cloro-8-(difluorometoxi)-5'-fluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno];
(*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*,4'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftalen]-4'-ona;
(*S*)-8-(difluorometoxi)-5',6'-difluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo;
(*S*)-6'-bromo-8-(difluorometoxi)-4',4',5'-trifluoro-3',4'-dihidro-2'*H*,3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,1'-naftaleno]-6-carbonitrilo;
rac-8-(difluorometoxi)-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina];
(*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolin]-6-carbonitrilo;
(*S*)-8-cloro-8'-(fluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]; (*S*)-8-cloro-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]-7-carbonitrilo;
(3*R*,4*S*)-7-cloro-8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(3*R*,4*S*)-8'-(difluorometoxi)-3,7,8-trifluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-(metiltio)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-7-bromo-8-cloro-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
*rac*8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-7,8-dibromo-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-metoxi-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-8'-(difluorometoxi)-6',8-bis(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-7-(trifluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-8'-(difluorometoxi)-7-((difluorometil)tio)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-8-bromo-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]; *rac*-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6,7'-bis(trifluorometil)-3H-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-isocromano];
(2S)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3H-espiro[imidazo[1,2-a]piridin-2,4'-tiocromano]-6-carbonitrilo-2',2',3'-d3;
(*S*)-7'-bromo-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano]-6-carbonitrilo;
(*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6-(trifluorometil)-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano]-7'-carbonitrilo;
(*S*)-8-(difluorometoxi)-7',8'-difluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano]-6-carbonitrilo;
(*S*)-8-(difluorometoxi)-7',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano];
(*S*)-8'-fluoro-8-(fluorometoxi)-6,7'-bis(trifluorometil)-2',3'-dihidro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiopirano[3,2-*c*]piridina];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-6-(trifluorometil)-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-isotiocromano];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-7'-fluoro-6-(trifluorometil)-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-isotiocromano];
(*S*)-8'-(difluorometoxi)-8,9-difluoro-6'-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*,3'*H*-espiro[benzo[*b*]oxepin-5,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
rac--9-cloro-8'-(difluorometoxi)-6'-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*,3*H*-espiro[benzo[*b*]oxepin-5,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina]; y
(*S*)-8-cloro-8'-(difluorometoxi)-9-fluoro-6'-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1*H*,3*H*-espiro[benzo[*c*]oxepin-5,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina].

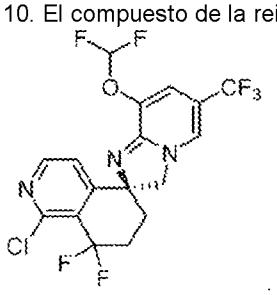
8. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en:

(*S*)-8-(difluorometoxi)-8'-fluoro-3*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,4'-tiocromano]-6-carbonitrilo;
(*S*)-8'-(difluorometoxi)-9-fluoro-6'-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*,3'*H*-espiro[benzo[*b*]oxepin-5,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-8'-(difluorometoxi)-6',7-bis(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-7-bromo-8'-(difluorometoxi)-8-fluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(2'*S*,3*R*)-8'-(difluorometoxi)-3,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-8'-(difluorometoxi)-7,8-difluoro-6'-(trifluorometil)-3'*H*-espiro[croman-4,2'-imidazo[1,2-*a*]piridina];
(*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina];
(*S*)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-1'-(metil-d_3)-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina]; y
(*S*)-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-1'-metil-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-*espiro*[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina].

9. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:


,

y

.

10. El compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:


.

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

12. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

13. La combinación de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho agente terapéutico se selecciona de un inhibidor de mTOR seleccionado de temsirolimus; ridaforolimus; everolimus (RAD001); rapamicina; simapimod; (5-{2,4-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (AZD8055); 2-amino-8-[*trans*-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxi-3-piridinil)-4-metil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona; N^2-[1,4-dioxo-4-[[4-(4-oxo-8-fenil-4*H*-1-benzopiran-2-il)morfolin-4-il]metoxi]butil]-L-arginilglicil-L-α-aspartil-L-serina-; N-[4-[[[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]-2-quinoxalinil]amino]sulfonil]fenil]-3-metoxi-4-metil-benzamida; o ácido (1r,4r)-4-(4-amino-5-(7-metoxi-1H-indol-2-il)imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxílico.

14. La combinación de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho inhibidor de mTOR es everolimus.

15. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es sal de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina].

16. Una forma cristalina de fumarato de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] **caracterizada por que** tiene un difractograma de rayos X del polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de (24,9 ± 0,2)°, (6,2 ± 0,2)°, (20,9 ± 0,2)°, (10,9 ± 0,2)° y (18,5 ± 0,2)°, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa$_{1,2}$ que tiene una longitud de onda de 0,15406 nm.

17. Una forma cristalina de la forma libre de (*S*)-1'-cloro-8-(difluorometoxi)-8',8'-difluoro-6-(trifluorometil)-7',8'-dihidro-3*H*,6'*H*-espiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-2,5'-isoquinolina] **caracterizada por que tiene** un difractograma de rayos X del polvo que comprende reflexiones en ángulos 2-Theta de (9,7 ± 0,2)°, (18,4 ± 0,2)°, (19,4 ± 0,2)°, (13,4 ± 0,2)° y (20,7 ± 0,2)°, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa$_{1,2}$ que tiene una longitud de onda de 0,15406 nm.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal de acuerdo con la reivindicación 15 o una forma cristalina de acuerdo con las reivindicaciones 16 o 17, para su uso como medicamento.

19. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal o una forma cristalina para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dicho uso es en el tratamiento de un trastorno o enfermedad, y dicho trastorno o enfermedad es un cáncer.

20. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal o una forma cristalina, para uso de acuerdo con la reivindicación 19, y dicho uso es en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionados de carcinoma corticosuprarrenal, cáncer de mama, carcinoma de células renales de células claras (CCRcc), cáncer colorrectal, tumor de células germinales, glioblastoma multiforme (GBM), glioma, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, glioma maligno, cáncer ocular, cáncer de páncreas, paraganglioma, feocromocitoma, cáncer de próstata y carcinoma de células renales.

DIBUJ□S

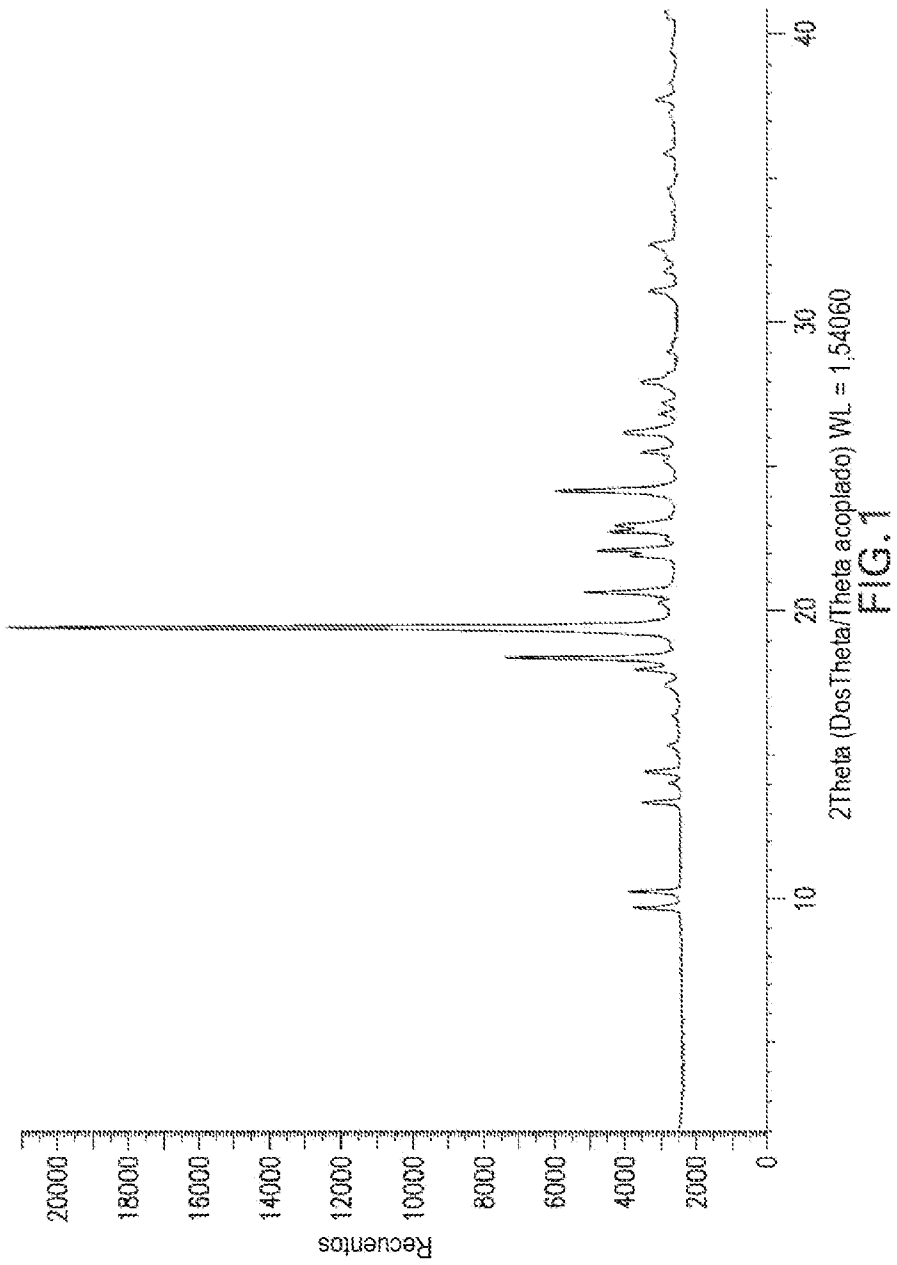

Recuentos
20000
18000
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
10
20
30
40
2Theta (DosTheta/Theta acoplado) WL = 1,54060

FIG. 1

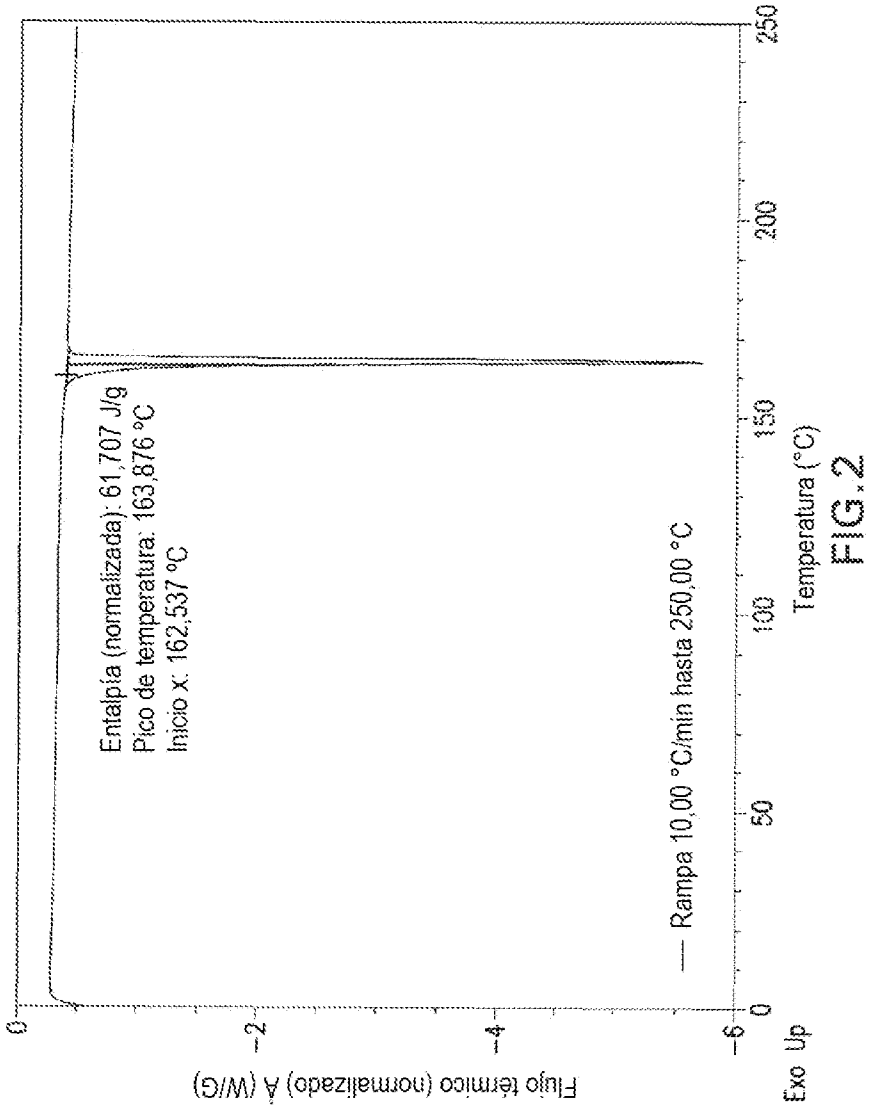

Entalpía (normalizada): 61,707 J/g
Pico de temperatura: 163,876 °C
Inicio x: 162,537 °C
— Rampa 10,00 °C/min hasta 250,00 °C
Flujo térmico (normalizado) Á (W/G)
Exo Up
Temperatura (°C)
0
−2
−4
−6
0
50
100
150
200
250

FIG. 2

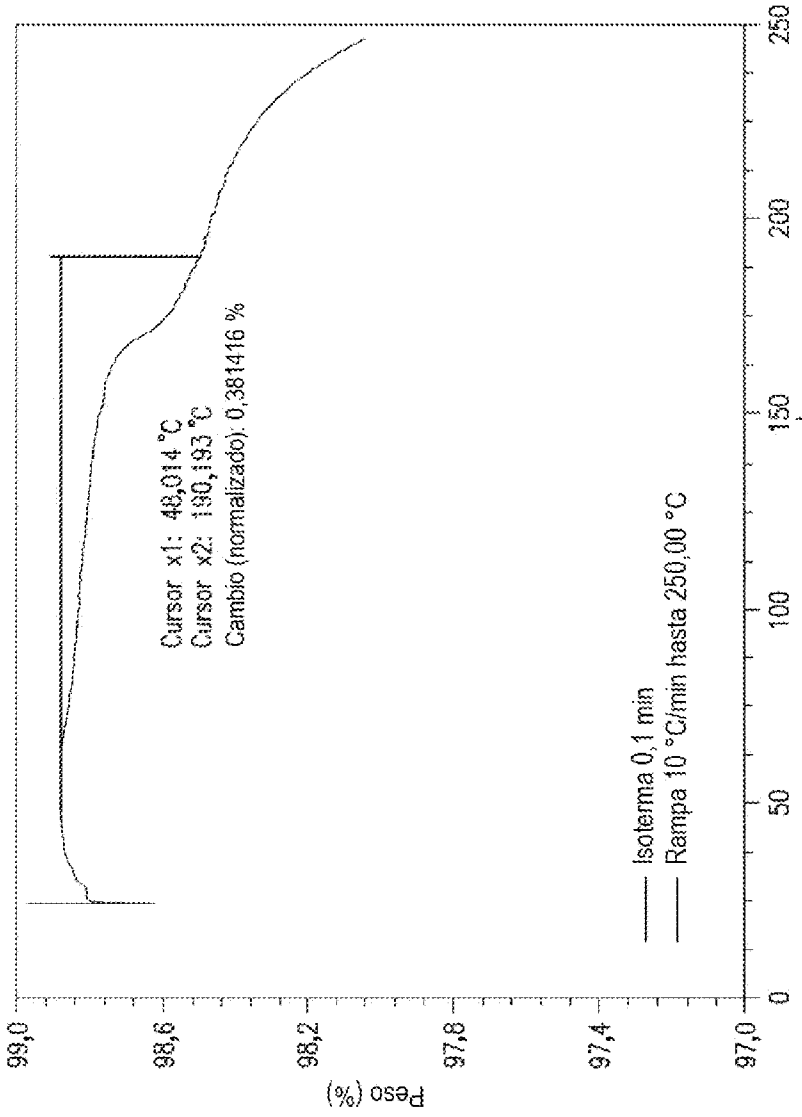

Cursor x1: 40,014 °C
Cursor x2: 190,193 °C
Cambio (normalizado): 0,381416 %
Isoterma 0,1 min
Rampa 10 °C/min hasta 250,00 °C
Peso (%)
Temperatura (°C)
99,0
98,6
98,2
97,8
97,4
97,0
0
50
100
150
200
250

FIG.3

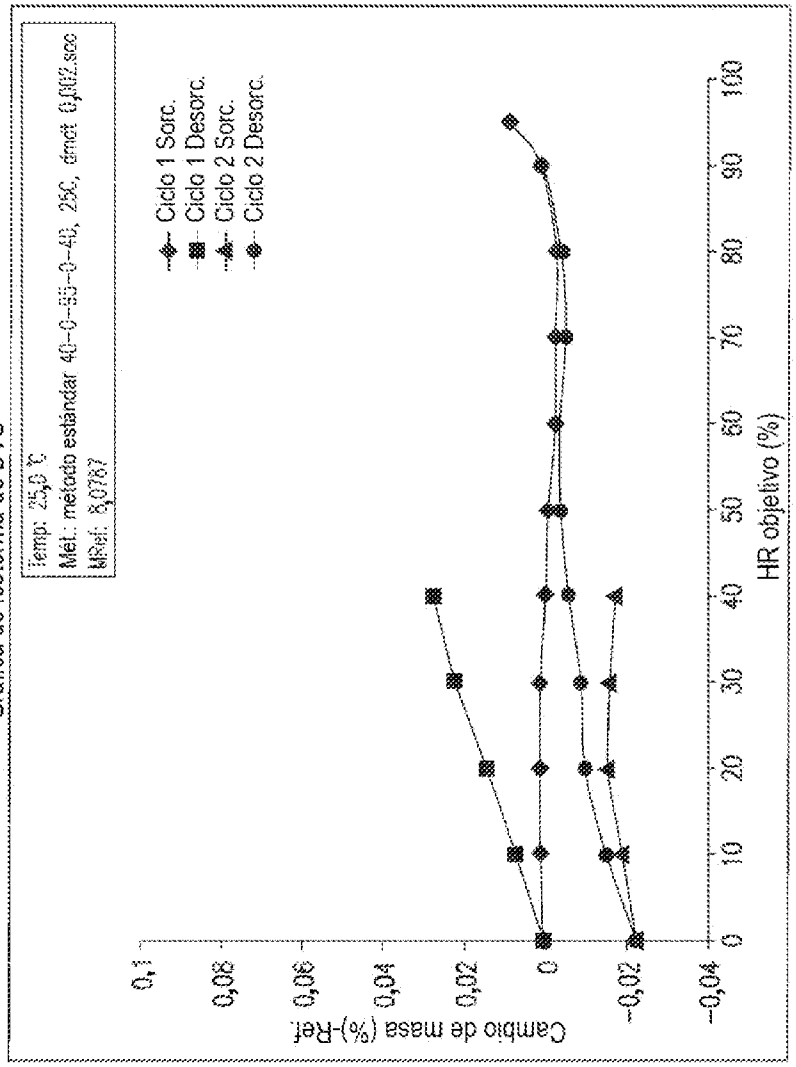

Gráfica de isoterma de DVS
Temp: 25,0 °C
Met.: método estándar 40-0-85-0-40, 25C, dmdt 0,002.sco
MRef: 8,0787
Ciclo 1 Sorc.
Ciclo 1 Desorc.
Ciclo 2 Sorc.
Ciclo 2 Desorc.
Cambio de masa (%)-Ref.
0,1
0,08
0,06
0,04
0,02
0
-0,02
-0,04
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
HR objetivo (%)

FIG.4

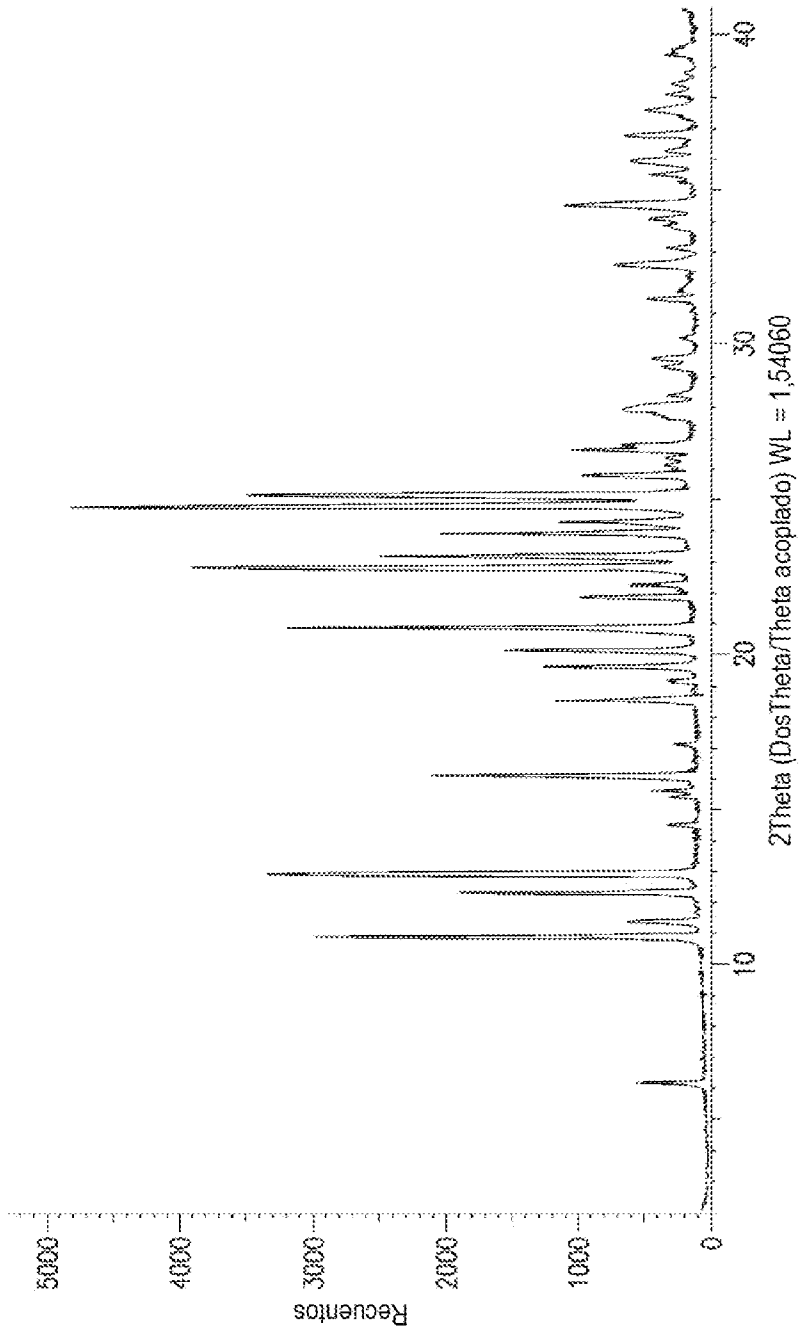

Recuentos
5000
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
40
2Theta (DosTheta/Theta acoplado) WL = 1,54060

FIG.5

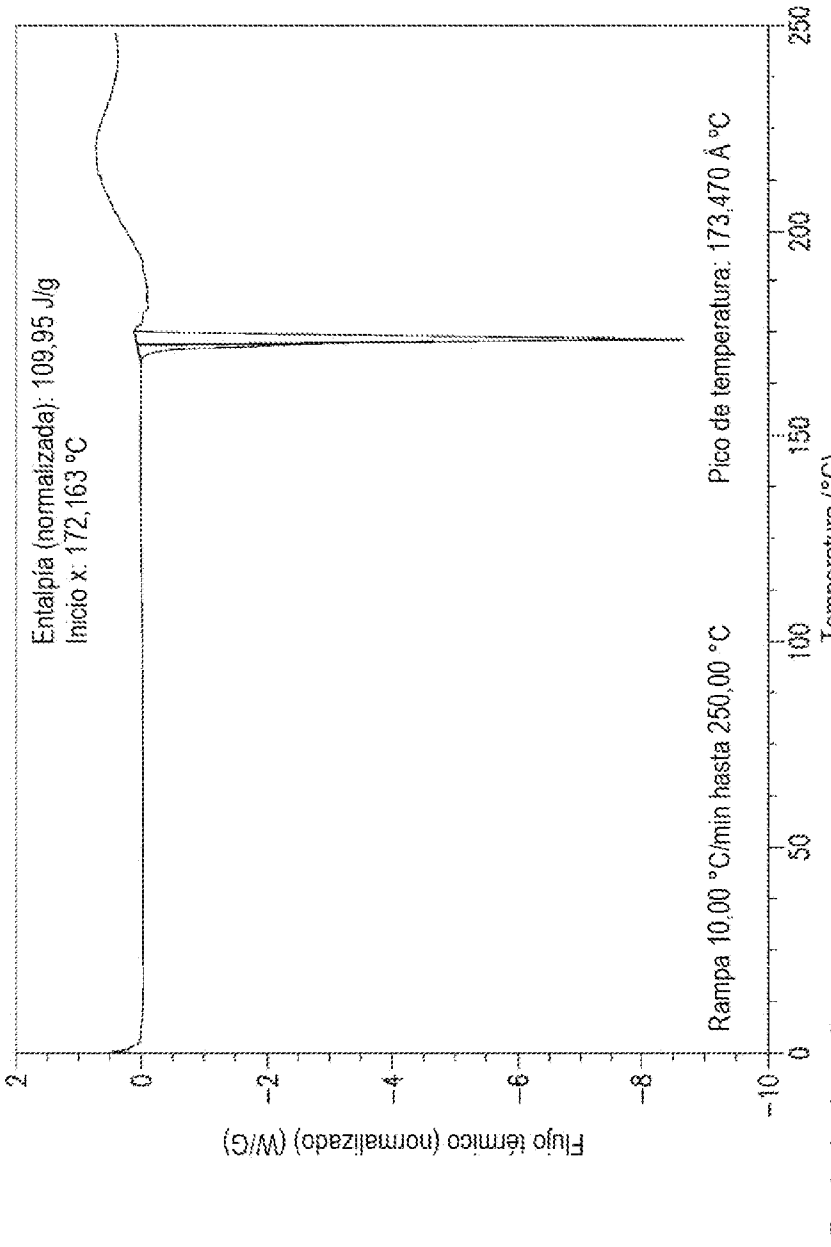

Entalpía (normalizada): 109,95 J/g
Inicio x: 172,163 °C
Rampa 10,00 °C/min hasta 250,00 °C
Pico de temperatura: 173,470 °C
Flujo térmico (normalizado) (W/G)
Temperatura (°C)
Exotérmica Ascendente
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
0
50
100
150
200
250

FIG.6

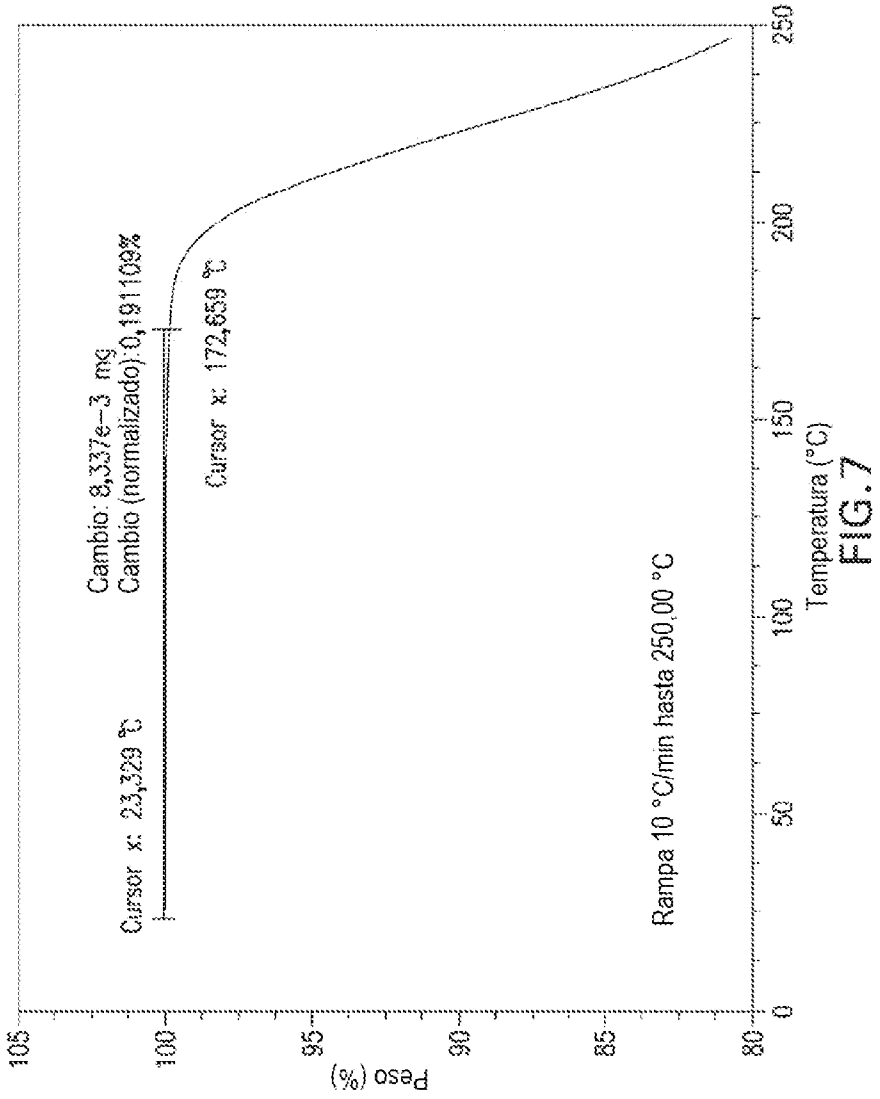

Cursor x: 23,329 °C
Cambio: 8,337e-3 mg
Cambio (normalizado): 0,191103%
Cursor x: 172,659 °C
Rampa 10 °C/min hasta 250,00 °C
Peso (%)
Temperatura (°C)
105
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250

FIG. 7

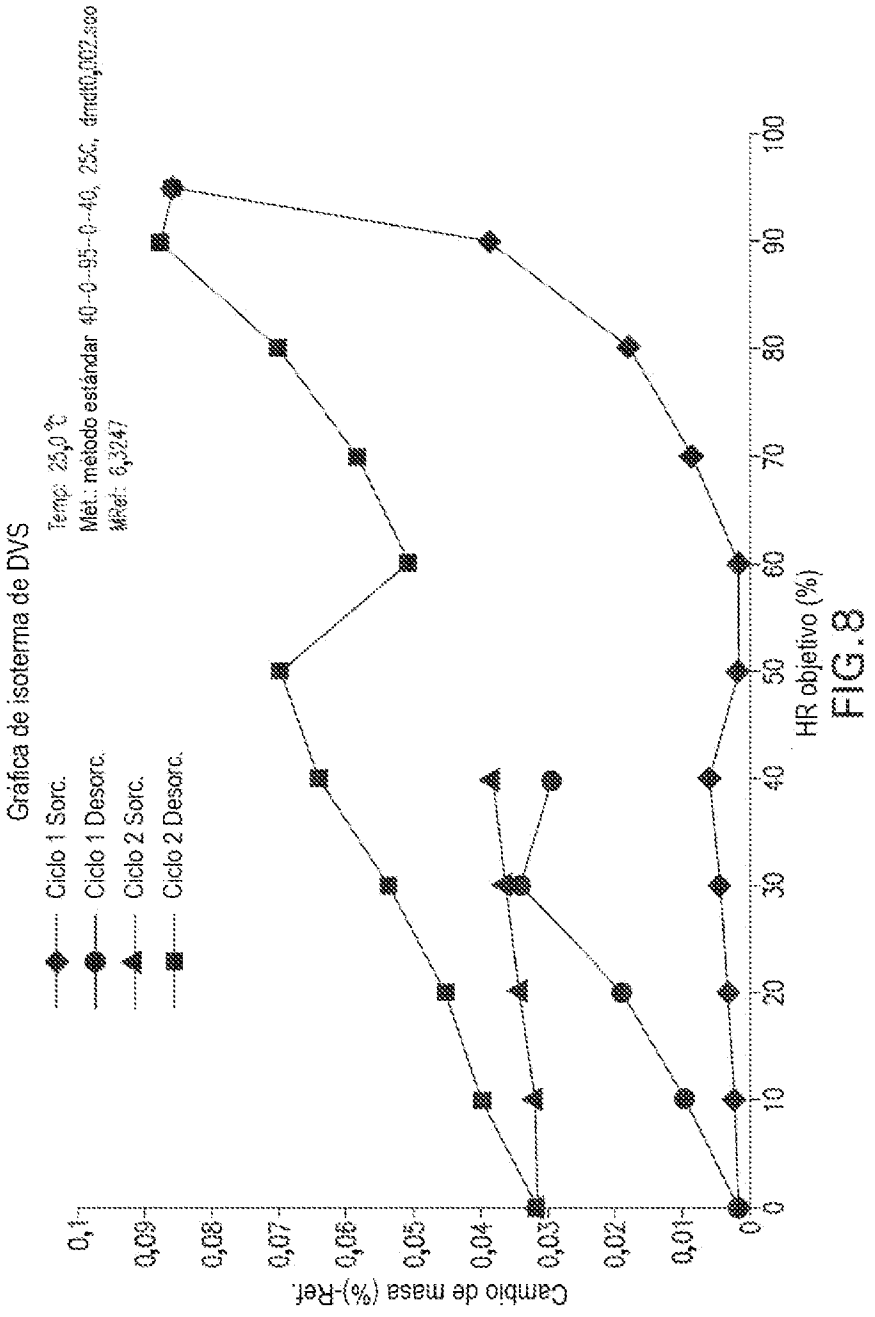

Gráfica de isoterma de DVS
Ciclo 1 Sorc.
Ciclo 1 Desorc.
Ciclo 2 Sorc.
Ciclo 2 Desorc.
Temp: 25,0 °C
Mét.: método estándar 40-0-95-0-40, 25C, dmdt0,002.sao
Mref: 6,3247
Cambio de masa (%)-Ref.
0,1
0,09
0,08
0,07
0,06
0,05
0,04
0,03
0,02
0,01
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
HR objetivo (%)

FIG.8

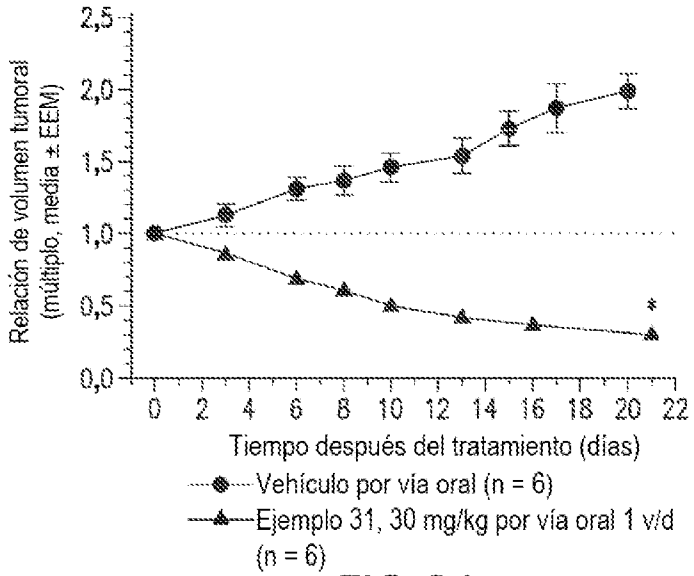

Relación de volumen tumoral
(múltiplo, media ± EEM)
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22
Tiempo después del tratamiento (días)
Vehículo por vía oral (n = 6)
Ejemplo 31, 30 mg/kg por vía oral 1 v/d
(n = 6)
*

FIG.9A

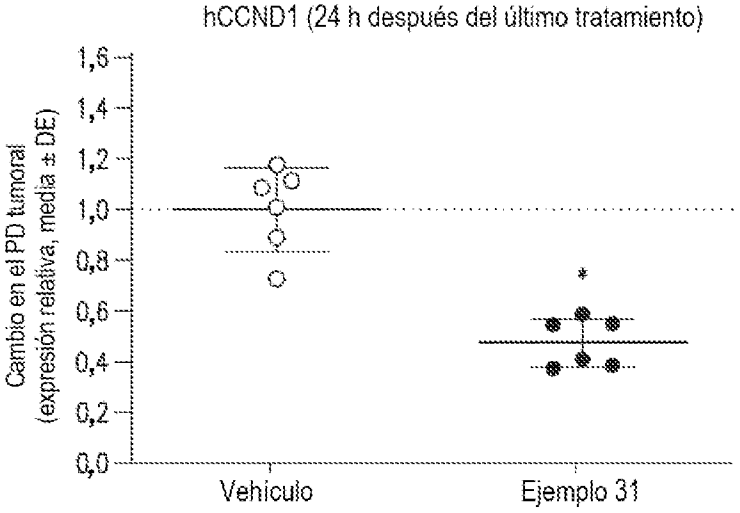

hCCND1 (24 h después del último tratamiento)
Cambio en el PD tumoral
(expresión relativa, media ± DE)
1,6
1,4
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
Vehículo
Ejemplo 31
*

FIG.9B

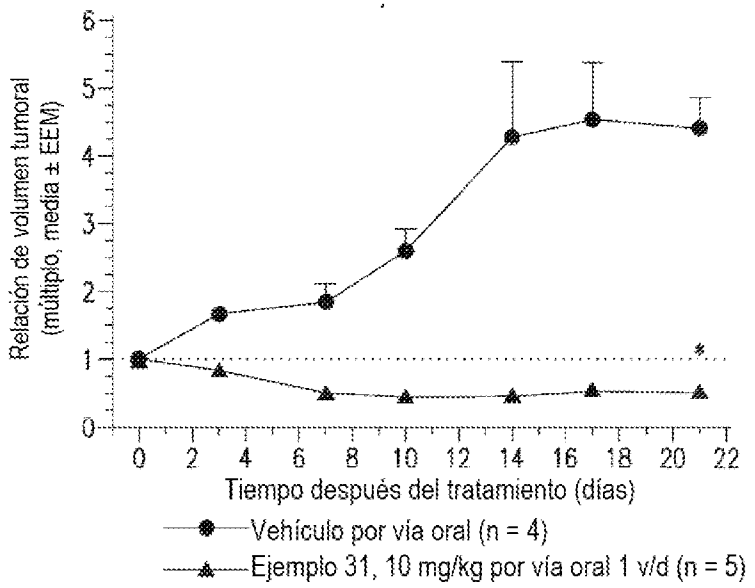


FIG.10A

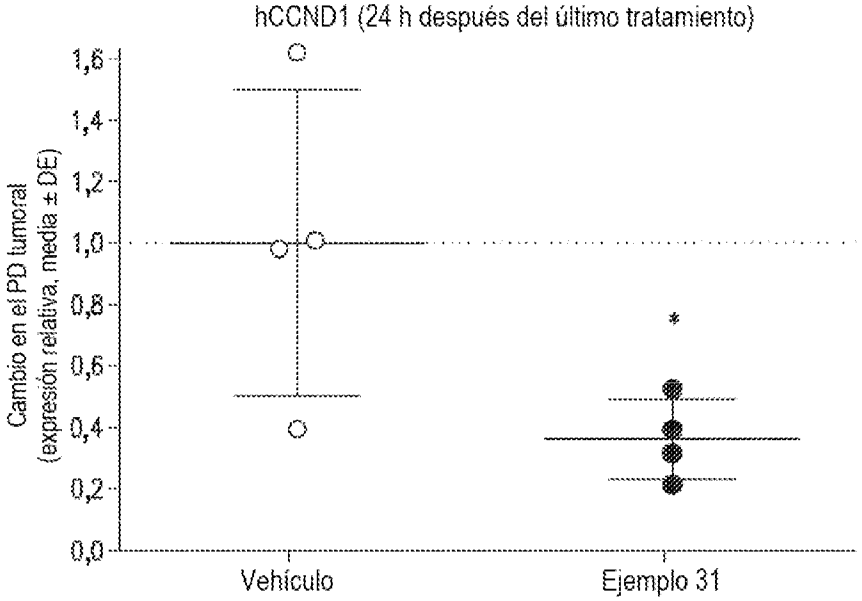


FIG.10B

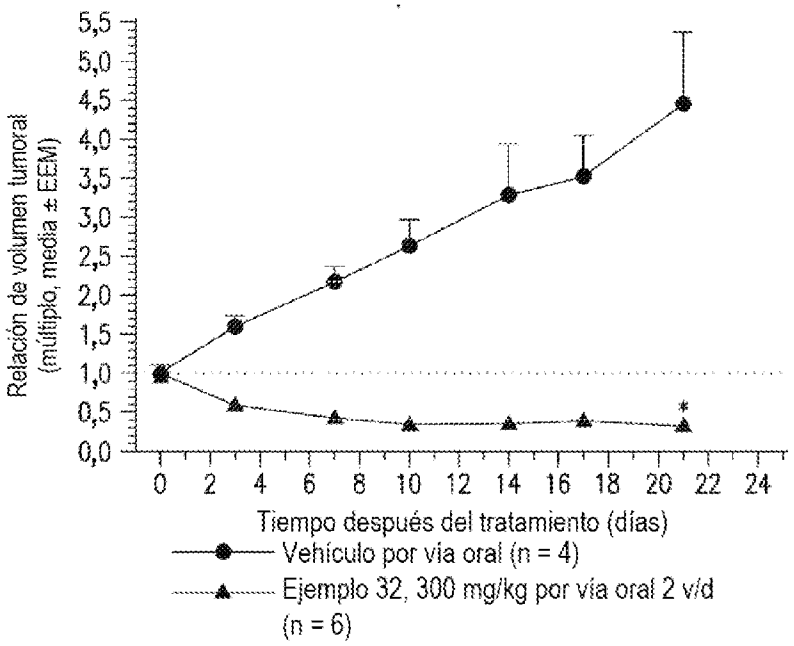


FIG.11A

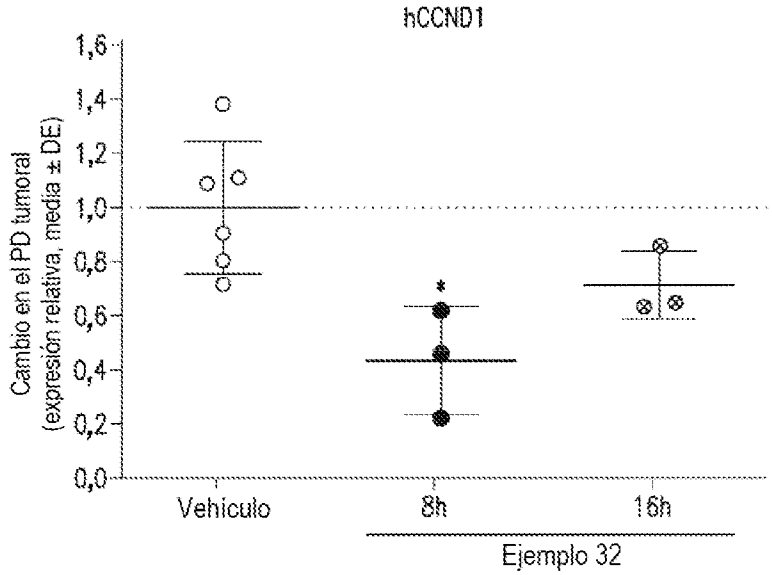


FIG.11B

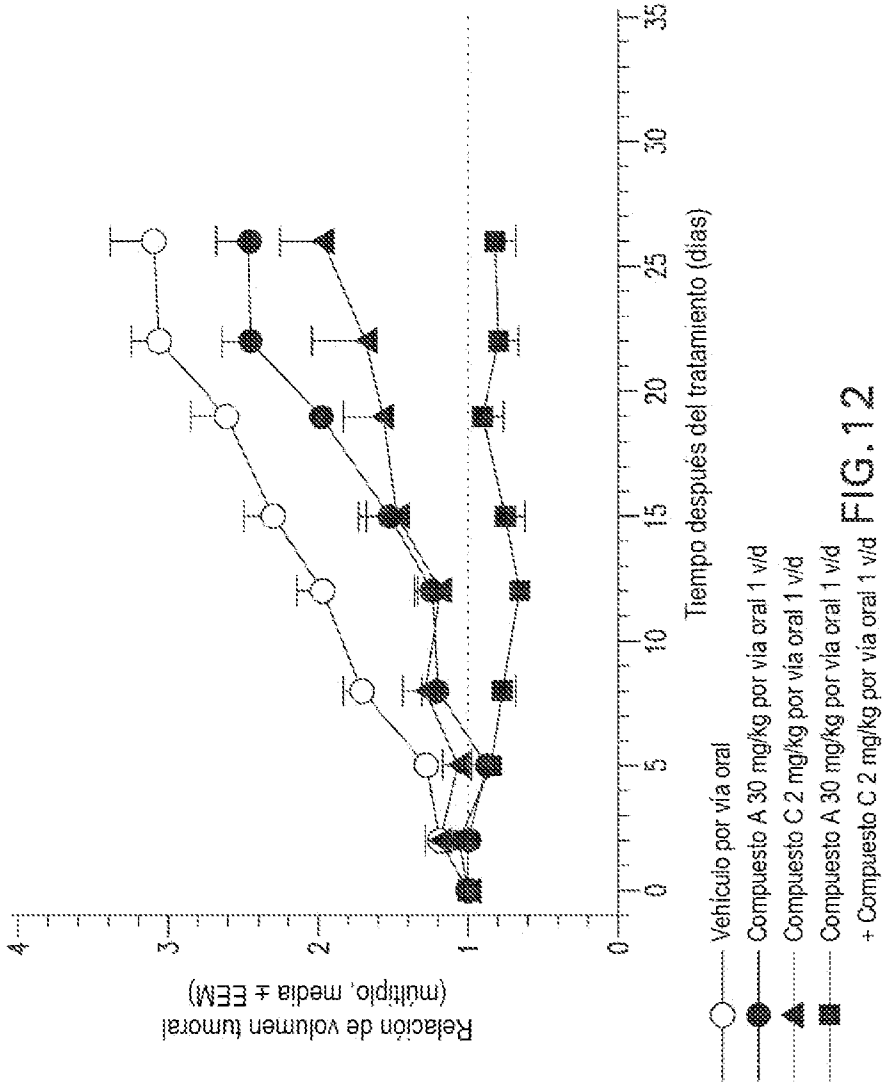

Relación de volumen tumoral
(múltiplo, media ± EEM)
0
1
2
3
4
0
5
10
15
20
25
30
35
Tiempo después del tratamiento (días)
Vehículo por vía oral
Compuesto A 30 mg/kg por vía oral 1 v/d
Compuesto C 2 mg/kg por vía oral 1 v/d
Compuesto A 30 mg/kg por vía oral 1 v/d
+ Compuesto C 2 mg/kg por vía oral 1 v/d

FIG. 12

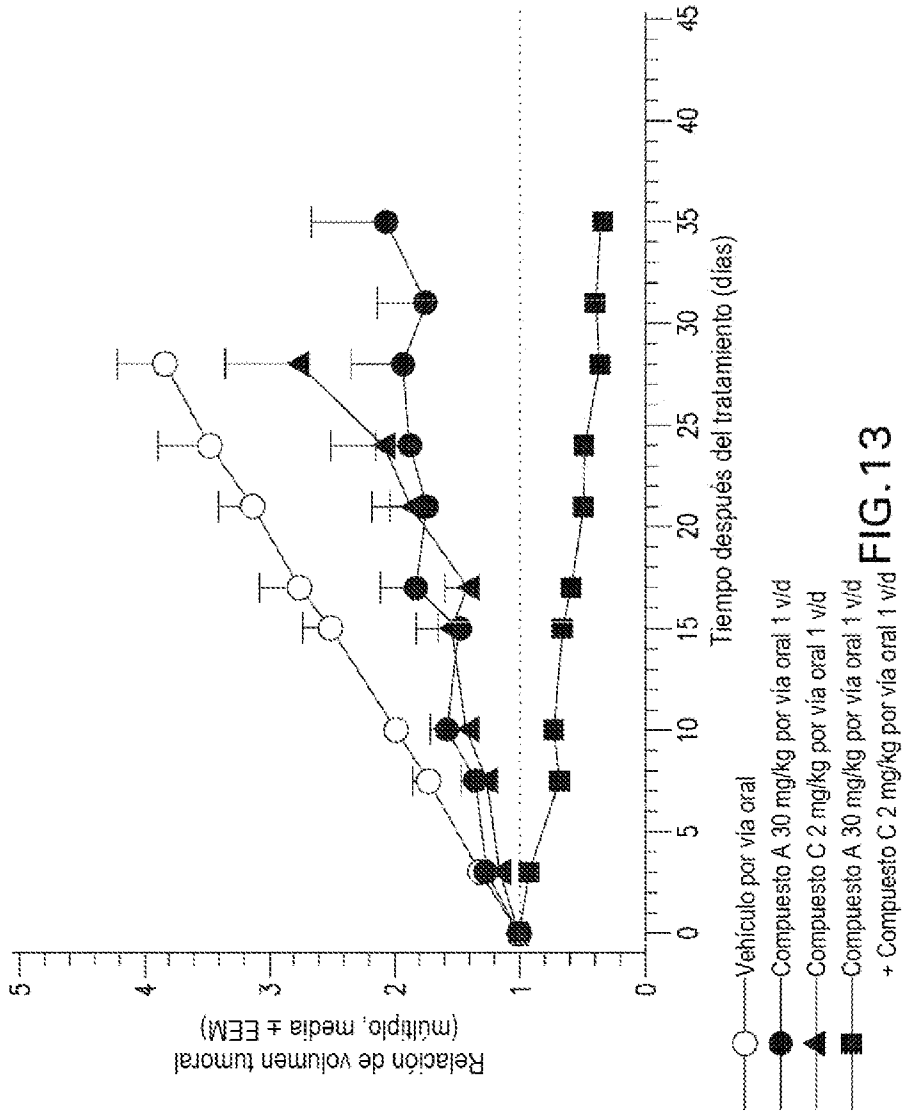

Relación de volumen tumoral
(multiplo, media ± EEM)
0
1
2
3
4
5
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
Tiempo después del tratamiento (días)
Vehículo por vía oral
Compuesto A 30 mg/kg por vía oral 1 v/d
Compuesto C 2 mg/kg por vía oral 1 v/d
Compuesto A 30 mg/kg por vía oral 1 v/d
+ Compuesto C 2 mg/kg por vía oral 1 v/d

FIG. 13

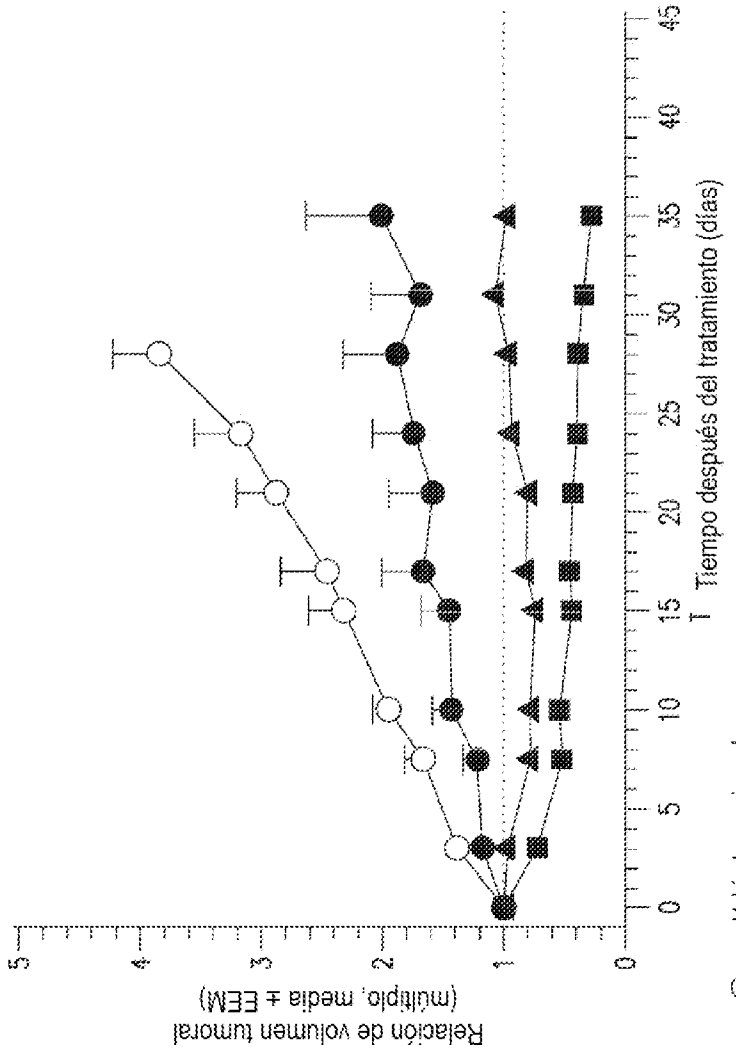

Relación de volumen tumoral
(multiplo. media ± EEM)
0
1
2
3
4
5
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
T Tiempo después del tratamiento (días)
Vehículo por vía oral
Compuesto A 30 mg/kg por vía oral 1 v/d
Compuesto C 2 mg/kg por vía oral 1 v/d
Compuesto A 30 mg/kg por vía oral 1 v/d
+ Compuesto C 2 mg/kg por vía oral 1 v/d

FIG. 14