



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 365**

51 Int. Cl.:
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 471/20 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07726742 .5**
96 Fecha de presentación : **09.03.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1996591**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2008**

54 Título: **Derivados de espiroindolinona.**

30 Prioridad: **13.03.2006 US 781958 P**
07.02.2007 US 899987 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.05.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Ding, Qingjie;**
Liu, Jin-Jun y
Zhang, Zhuming

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

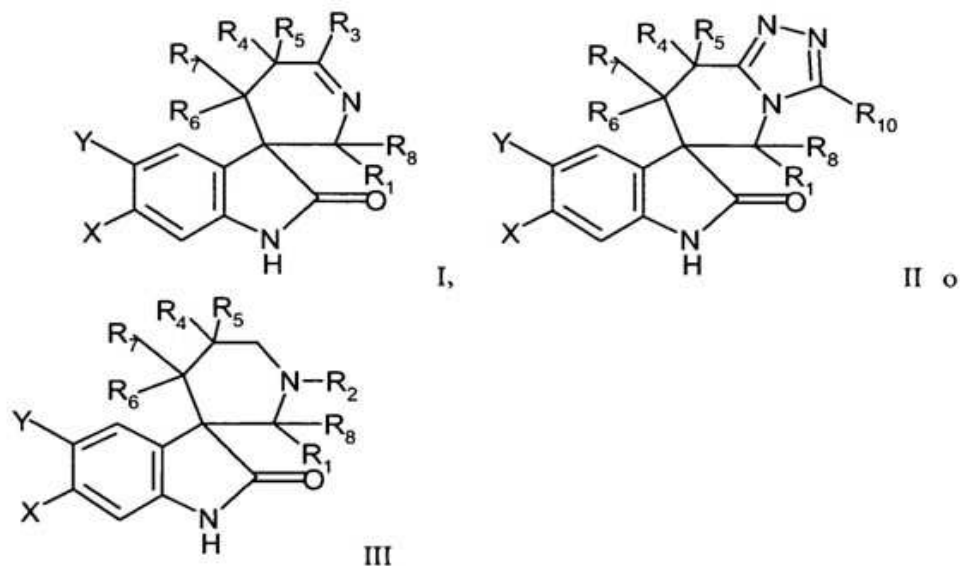
ES 2 358 365 T3

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

DESCRIPCION

Derivados de Espiroindolinona

La presente invención se refiere a derivados de espiroindolinona de fórmula:



y a enantiómeros y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ son tal como se indica en la presente memoria.

Los compuestos presentan utilidad como agentes antiproliferativos, especialmente como agentes anticáncer.

p53 es una proteína de supresión tumoral que desempeña un papel crucial en la protección frente al desarrollo de cáncer. Protege la integridad celular e impide la propagación de clones de células permanentemente dañados mediante la inducción de la detención del crecimiento o la apoptosis. A nivel molecular, p53 es un factor de transcripción que puede activar un panel de genes implicados en la regulación del ciclo celular y la apoptosis. p53 es un potente inhibidor del ciclo celular que se encuentra estrechamente regulado por MDM2 a nivel celular. MDM2 y p53 forman un bucle de control por retroalimentación. MDM2 puede unirse a p53 e inhibir su capacidad de transactivar los genes regulados por p53. Además, MDM2 media en la degradación dependiente de ubiquitina de p53. p53 puede activar la expresión del gen MDM2, incrementando de esta manera el nivel celular de la proteína MDM2. Este bucle de control por retroalimentación garantiza que tanto MDM2 como p53 se mantienen a un nivel reducido en las células proliferantes normales. MDM2 también es un cofactor para E2F, que desempeña un papel crucial en la regulación del ciclo celular.

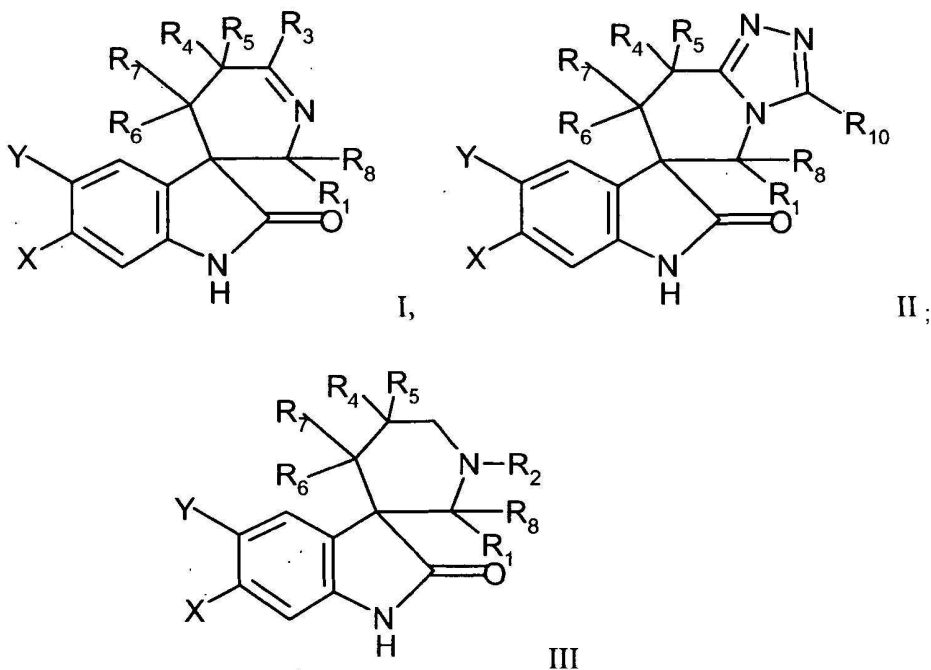
La proporción entre MDM2 y p53 (E2F) se encuentra desregulada en muchos cánceres. Por ejemplo, defectos moleculares de aparición frecuente en el locus p16INK4/p19ARF se ha demostrado que afectan a la degradación de la proteína MDM2. La inhibición de la interacción MDM2p53 en células tumorales con la p53 de tipo salvaje debería conducir a la acumulación de p53, la detención del ciclo celular y/o la apoptosis. Por lo tanto, los antagonistas de MDM2 pueden proporcionar un enfoque nuevo de la terapia del cáncer como agentes individuales o en combinación con un amplio espectro de otras terapias antitumorales. Se ha demostrado la viabilidad de esta estrategia mediante la utilización de diferentes herramientas macromoleculares para la inhibición de la interacción MDM2-p53 (por ejemplo anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, péptidos). MDM2 también se une a E2F mediante una región de unión conservada como p53 y activa la transcripción dependiente de E2F de la ciclina A, sugiriendo que los antagonistas de MDM2 podrían presentar efectos en las células mutantes para p53.

Se ha dado a conocer anteriormente una serie de espiroindolinonas como antagonistas de MDM2, en J. Am. Chem. Soc. 127:10130, 2005.

La presente invención proporciona derivados de espiroindolinona que son inhibidores de molécula pequeña de la interacción MDM2-p53. En los ensayos sin células y basados en células, se demuestra que los compuestos de la

5 presente invención inhiben la interacción de la proteína MDM2 con un péptido similar a p53. En los ensayos basados en células, estos compuestos demuestran actividad mecanística. La incubación de células de cáncer con p53 de tipo salvaje conduce a la acumulación de proteína p53, a la inducción del gen p21 regulado por p53, y a la detención del ciclo celular en las etapas G1 y G2, resultando en una potente actividad antiproliferativa contra las células p53 de tipo salvaje in vitro. En contraste, estas actividades no se observaron en las células de cáncer con p53 mutante a concentraciones de compuesto comparables. Por lo tanto, la actividad de los antagonistas de MDM2 probablemente se encuentra asociada a su mecanismo de acción. Estos compuestos pueden ser agentes anticáncer potentes y selectivos.

La presente invención se refiere a derivados de 3,3'-espiroindolinonas de fórmulas:

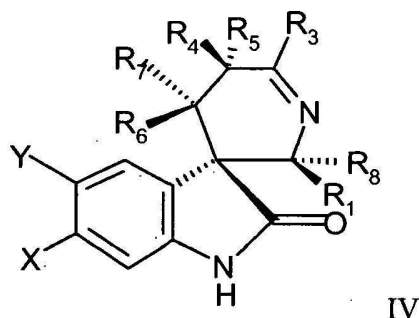


en la que:

15 X se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, etinilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi y vinilo, Y es hidrógeno o flúor, R_4 , R_5 se seleccionan de entre el grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior, uno de entre R_1 y R_6 se seleccionan de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido, y el otro es hidrógeno, alquilo inferior o ciano, R_2 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, $C(=O)R_9$, $C(=O)NHR_9$, $C(=O)NR_9R_9$ y $C(=O)OR_9$, R_3 se selecciona de entre el grupo que consiste de NHR_9 , SR_9 y NR_9R_9 , R_9 se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, R_9 se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior y alquilo inferior sustituido, y en el caso de R_9 y R_9 , pueden unirse independientemente para formar una estructura cíclica seleccionada de entre heterociclo y heterociclo sustituido, R_{10} se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo y alquilo inferior y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20
25

Resultan preferentes los compuestos de fórmula I que presentan una estructura estereoquímica mostrada como fórmula IV:



en la que:

X es Cl o Br,

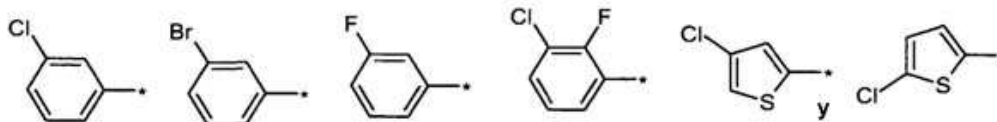
Y es hidrógeno,

R₁ es hidrógeno,

R₄ y R₅ son ambos hidrógenos,

R₆ es hidrógeno,

R₇ es un fenilo sustituido o heteroarilo sustituido con el fenilo sustituido o heteroarilo sustituido seleccionado de entre el grupo que consiste de:



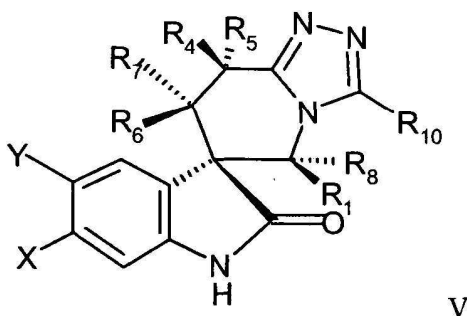
R₈ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido,

R₃ se selecciona de entre el grupo que consiste de NHR₉ y NR₉R₉,

R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido,

R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior y alquilo inferior sustituido y, en el caso de R₉ y R₉, pueden unirse independientemente para formar una estructura cíclica seleccionada de entre heterociclo o heterociclo sustituido y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También resultan preferentes los compuestos de fórmula II que presentan una estructura estereoquímica mostrada como fórmula V:



en la que:

X es Cl o Br,

Y es hidrógeno,

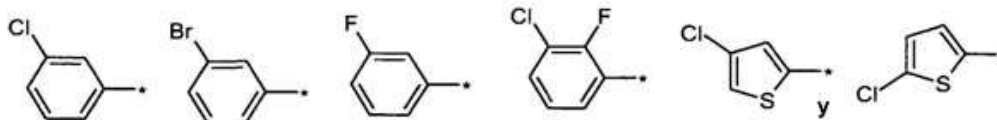
R₁ es hidrógeno,

R₄ y R₅ son ambos hidrógenos,

R₆ es hidrógeno,

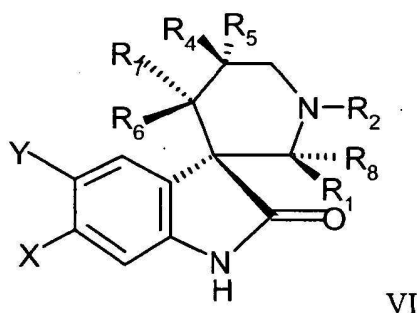
R₇ es un fenilo sustituido o heteroarilo sustituido con el fenilo sustituido o heteroarilo sustituido seleccionado de

entre el grupo que consiste de:



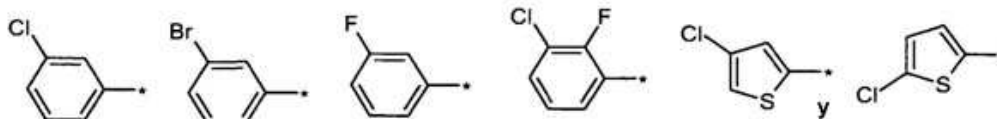
5 R_8 se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido, R_{10} es hidrógeno, hidroxilo y metilo y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También resultan preferentes los compuestos de fórmula III que presentan una estructura estereoquímica mostrada como fórmula IV:



VI

10 en la que:
 X es Cl o Br,
 es hidrógeno,
 R_1 es hidrógeno,
 15 R_4 y R_5 son ambos hidrógenos,
 R_6 es hidrógeno,
 R_7 es un fenilo sustituido o heteroarilo sustituido con el fenilo sustituido o heteroarilo sustituido seleccionado de entre el grupo que consiste de:



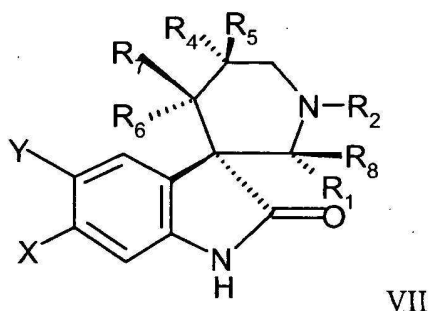
20 R_8 se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alquilo sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido,

R_2 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, $C(=O)R_9$, $C(=O)NHR_9$, $C(=O)NR_9R_9$, y $C(=O)OR_9$,

25 R_9 se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido,

R_9 se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior y alquilo inferior sustituido y, en el caso de R_9 y R_9 , pueden unirse independientemente para formar una estructura cíclica seleccionada de entre heterociclo y heterociclo sustituido y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Otros preferentes son los compuestos de fórmula III que presentan una estructura estereoquímica mostrada como fórmula VII:



en la que:

X es Cl o Br,

Y es hidrógeno,

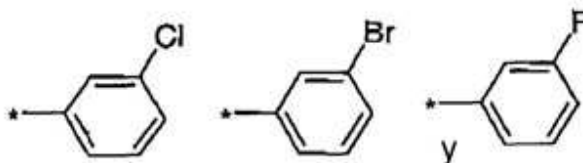
5

R₁ es hidrógeno,

R₄ y R₅ son ambos hidrógenos,

R₆ es hidrógeno,

R₈ es un fenilo sustituido, seleccionando el fenilo sustituido de entre el grupo que consiste de:



10 R₇ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido,

R₂ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, C(=O)R₉, C(=O)NHR₉, C(=O)NR₉R₉, y C(=O)OR₉,

15 R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido,

R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior y alquilo inferior sustituido y, en el caso de R₉ y R₉, pueden unirse independientemente para formar una estructura cíclica seleccionada de entre heterociclo y heterociclo sustituido y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Resultan compuestos especialmente preferentes aquellos que presentan la fórmula:

(2'S,3S,4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(2,2-dimetilpropil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
(2'S,3R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-2',3',4',5'-tetrahydro-4'-isopropil-6'-(metiltio)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

25 (2'S,3S,4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-etil spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metilfenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

(2'S,3S,4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-fenil spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
(2'R,3R,4'S,5'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5'-metil-2'-(2-metilfenil) spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

30 (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metoxifenil) spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-cianofenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-dimetilfenil) spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2

(1H)-ona racémica,
(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(trifluorometil)-fenil] spiro [3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

35 (2'S,3R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2',3',4',5'-tetrahydro-6'-(metiltio)-2'-[2-(trifluorometil)-fenil]spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil] spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

40 (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2

- (1H)-ona racémica,
(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 4-difluorofenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2
- 5 (1H)-ona racémica,
(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metoxifenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-
2(1H)-ona racémica,
(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-naphthalenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona,
racemic
(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-piridínil) spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona,
racemic
- 10 (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3, 4-difluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2
(1H)-ona racémica,
(5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(3, 4-difluorofenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-3'-hidroxispiro,
[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridín)]-2(1H)- ona racémica,
(5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(5-fluoro-2-metilfenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-3'-hidrox-
ispiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4- triazolo[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica,
- 15 (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-metilfenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperid-
ín]-2(1H)-ona,racemic
(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)spiro[3H-indol-3,3'-pipe-
ridín]-2(1H)-ona racémica,
- 20 (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etilpropil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,5-dimetil-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2
(1H)-ona racémica,
(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)spiro[3H-indol-3,3'-piperid-
ín] -2(1H)-ona racémica,
- 25 (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-(morpholin-4-carbonil)-2'-(1-naftalenil)spiro[3H-indol-
3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
(2'S,3S,4'R)-6-cloro-4'-(4-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
(2'S,3S,4'R)-1'-terc-butilaminocarbonil-6-cloro-4'-(4-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-
3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
- 30 (2'S,3S,4'R)-6-cloro-4'-(4-cloro-fenil)-1'-(3-cianofenilaminocarbonil)-2'-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-
piperidín]-2(1H)-ona racémica,
(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-1'-(3-ciano= fenilaminocarbonil)-2'-(3-fluoro-fenil)spiro
[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
(2'R,3R,4'S)-1'-terc-butilaminocarbonil-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-
3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
- 35 (2'R,3R,4'S)-1'-benzoil-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-
2(1H)-ona racémica,
(2'R,3R,4'S)-1'-acetil-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)spiro [3H-indol-3,3'-piperidín]-
2(1H)-ona,racemic
- 40 (2'R,3R,4'S)-1'-[4-(amonocarbonilmetil)-piperazín-1-carbonil]-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-
fluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona, racémica,
(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)-1'-[4-(3-methanesulfonil-propil)-piperazín-1-
carbonil]spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona
racémica,
- 45 (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)-1'-[4-(2-oxo-2-pirrolidín-1-il-etil)-piperazín-1-carbonil]
spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona
racémica,
(2'R,3R,4'S)-1'-[4-(2-acetilamino-etil)-piperazín-1-carbonil]-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-
fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
- 50 (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)-1'-[4-(2-hidroxil-etil)-piperazín-1-carbonil]spiro[3H-indol-
3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-1'-ciclohexilaminocarbonil-2'-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-
2(1H)-ona racémica,
- 55 (2'R,3R,4'S)-1'-benzilaminocarbonil-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-
ona racémica,
(5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(2,3-difluoro-6-isopropoxifenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-3'-hidroxispiro[3H-
indol-3,6'-(1,2,4-triazolo [4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona quiral,
(5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(2,3-difluoro-6-isopropoxifenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-3'-hidroxispiro[3H-
indol-3,6'-(1,2,4-triazol[4,3-a] piridín)]-2(1H)-ona racémica,
- 60 (2'R,3R,4'S)-1'-hidroxicarbonilmetil-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil) spiro[3H-indol-
3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

- (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(1-metilén-butil)-5',6',7',8'-tetrahidro-spiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona quiral,
 (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(1-metilén-butil)-5',6',7',8'-tetrahidro-spiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica,
 (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-3'-metil-5'-(1-metilén-butil)-5',6',7',8'-tetrahidro-spiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica,
 (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-(1,4-piperazinil)-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona racémica,
 (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-[4-[1,1-dimetiletoxi-carbonil]amino]etilamino-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona racémica,
 (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-[4-amino]etilamino-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona de ácido trifluoroacético, mezcla racémica,
 (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-(4-metil-1-piperazinil)-spiro [3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona racémica,
 (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-[[tetrahidro-1,1-dioxido-2H-tiopirán-4-il]piperazinil-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona racémica,
 (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-[4-(3-metilsulfonil)-propil] piperazinil-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona
 y (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-[1-metilsulfonil-4-piperidinil]amino-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona racémica.

En la memoria, en donde se encuentre indicado, los diversos grupos pueden sustituirse con 1 a 5 ó, preferentemente, 1 a sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo inferior, dioxo-alqueno inferior (formando, por ejemplo, un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, aminocarbonilo, carboxi, NO₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, alquilcarbonilo inferior, alquilcarboniloxi inferior, alcoxi carbonilo inferior, alquilcarbonilo-NH inferior, fluoroalquilo inferior, fluoroalcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, hidroxialcoxi inferior, NH₂-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, monosulfonilo sustituido con monoalquilo inferior o dialquilo inferior y alquilo inferior que puede sustituirse opcionalmente con halógeno, hidroxilo, NH₂, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂.

Los sustituyentes preferentes para los anillos arilo, heteroarilo y heterociclo son halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior y amino.

En el caso de que se unan grupos alquilo, alqueno o alquinilo o similares a ambos extremos del mismo grupo, pueden resultar estructuras cíclicas, en las que dos hidrógenos de dicho grupo se sustituyen por los dos extremos del grupo alquilo, alqueno, alquinilo o similar, creando de esta manera estructuras cíclicas, tal como en los compuestos tetralina, macrociclos o espiro.

El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que presentan entre 1 y aproximadamente 20 átomos de carbono, incluyendo grupos que presentan entre 1 y aproximadamente 7 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, los sustituyentes alquilo puede ser sustituyentes alquilo inferior. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que presentan entre 1 y 6 átomos de carbono, y en determinadas realizaciones entre 1 y 4 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "cicloalquilo" pretende referirse a cualquier sistema monocíclico o policíclico estable que consiste de átomos de carbono únicamente, siendo saturado cualquier anillo del mismo, y el término "cicloalqueno" pretende referirse a cualquier sistema monocíclico o policíclico estable que consiste de átomos de carbono únicamente, siendo insaturado por lo menos un anillo del mismo. Entre los ejemplos de cicloalquilos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, bicicloalquilos, incluyendo biciclooctanos tales como [2.2.2]biciclooctano o [3.3.0]biciclooctano, biciclonoanos tales como [4.3.0]biciclonoano, y biciclodecanos tales como [4.4.0]biciclodecano (decalina), o compuestos espiro. Entre los ejemplos de cicloalquenos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopentenilo o ciclohexenilo.

El término "alqueno" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo hidrocarburo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene un doble enlace y que presenta entre 2 y 6, preferentemente entre 2 y 4, átomos de carbono. Son ejemplos de este tipo de "grupo alqueno", vinilo (etenilo), alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo.

- 5 El término "alquinilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo hidrocarburo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene un triple enlace y que presenta entre 2 y 6, preferentemente entre 2 y 4, átomos de carbono. Son ejemplos de este tipo de "grupo alquinilo", etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.
- 10 El término "halógeno" tal como se utiliza en las definiciones se refiere a flúor, cloro o bromo, preferentemente a flúor y cloro.
- 15 El término "arilo" se refiere a un radical hidrocarburo carbocíclico aromático monovalente monocíclico o bicíclico, preferentemente a un sistema de anillos aromáticos de 6 a 10 elementos. Entre los grupos arilo preferentes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fenilo, naftilo, toliilo y xililo.
- El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos heterocíclicos aromáticos que contiene hasta dos anillos. Entre los grupos heteroarilo preferentes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tienilo, furilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiaxolilo, quinolinilo, pirimidinilo, imidazol y tetrazolilo.
- 20 En el caso de arilo o heteroarilo, que son bicíclicos, debe entenderse que un anillo puede ser arilo, mientras que el otro es heteroarilo, y encontrándose ambos sustituidos o no sustituidos.
- El término "heterociclo" se refiere a un hidrocarburo aromático o no aromático, monocíclico o bicíclico, sustituido o no sustituido, de 5 a 8 elementos, en el que 1 a 3 átomos de carbono se sustituyen por un heteroátomo seleccionado de entre átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre. Entre los ejemplos se incluyen pirrolidín-2-ilo, pirrolidín-3-ilo, piperidinilo, morfólin-4-ilo y similares.
- 25 El término "heteroátomo" se refiere a un átomo seleccionado de entre N, O y S.
- 30 La expresión "alcoxi, alcoxilo o alcoxi inferior" se refiere a cualquier de los grupos de alquilo inferior anteriormente indicados unido a un átomo de oxígeno. Entre los grupos de alcoxi inferior típicos se incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, butiloxi y similares. Se encuentran adicionalmente comprendidos dentro del significado de "alcoxi", múltiples cadenas laterales de alcoxi, por ejemplo etoxi etoxi, metoxi etoxi, metoxi etoxi etoxi y similares, y cadenas laterales de alcoxi sustituidas, por ejemplo dimetilamino etoxi, dietilamino etoxi, dimetoxi-fosforil metoxi y similares.
- 35 La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como portador, excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable, se refiere a que es farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto en el que se administra el compuesto particular.
- 40 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido o sales de adición de base convencionales que conservan la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y que se forman a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos no tóxicos adecuados. Entre las sales de adición de ácido de muestra se incluyen aquéllas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácido hidroc্লórico, ácido hidrobromico, ácido hidroyódico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquéllas derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético y similares. Entre las sales de adición de base de muestra se incluyen aquéllas derivadas de hidróxidos de amonio, potasio, sodio y amonio cuaternario,
- 45 tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) para formar una sal es una técnica bien conocida por los químicos farmacéuticos para obtener mejores estabilidad física y química, higroscopicidad y solubilidad de los compuestos. Ver, por ejemplo, Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6a edición, 1995), páginas 196 y 1456-1457.
- 50 Los compuestos de fórmulas I-VII, así como sus sales, presentan por lo menos un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, pueden encontrarse presentes en forma de mezclas racémicas o de diferentes estereoisómeros. Pueden aislarse los diversos isómeros mediante métodos de separación conocidos, por ejemplo cromatografía.
- 55 Los compuestos de la presente invención resultan útiles en el tratamiento o control de trastornos proliferativos celulares, en particular trastornos oncológicos. Estos compuestos y formulaciones que contienen dichos compuestos pueden resultar útiles en el tratamiento o control de tumores sólidos, tales como, por ejemplo, los tumores de mama, colon, pulmón y próstata.
- 60 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la presente invención se refiere a una cantidad de compuesto que resulta eficaz para prevenir, aliviar o mejorar síntomas de una enfermedad, o para prolongar la supervivencia del sujeto bajo tratamiento. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz se encuentra dentro

de los conocimientos del experto en la materia.

5 La cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto según la presente invención puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse de una manera conocida de la técnica. Dicha dosis se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular, incluyendo el compuesto o compuestos específicos que se administran, la vía de administración, la condición bajo tratamiento, así como el paciente bajo tratamiento. En general, en el caso de la administración oral o parenteral en seres humanos adultos de peso aproximado 70 kg, debería resultar apropiada una dosis diaria de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 10.000 mg, preferentemente de entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 1.000 mg, aunque el límite superior puede excederse en un caso indicado. La dosis diaria puede administrarse en forma de una sola dosis o en dosis divididas, o para la administración parenteral, puede administrarse en forma de infusión continua.

15 Entre las formulaciones de la presente invención se incluyen aquéllas adecuadas para la administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido de la técnica farmacéutica. La cantidad del ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped bajo tratamiento, así como del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación individual generalmente será aquella cantidad de un compuesto de fórmula I-VII que produzca un efecto terapéutico. Generalmente, en porcentaje, dicha cantidad se encontrará comprendida entre aproximadamente 1 por ciento y aproximadamente noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferentemente entre aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, más preferentemente entre aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 30 por ciento.

25 Los métodos para preparar dichas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, y después, en caso necesario, conformando el producto.

30 Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden encontrarse en forma de cápsulas, sellos medicinales, sobres, píldoras, tabletas, pastillas (utilizando un saborizante, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite, o en forma de un elixir o jarabe, o en forma de pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o en forma de lavados bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención a modo de ingrediente activo. También puede administrarse un compuesto de la presente invención en forma de un bolo, eletuario o pasta.

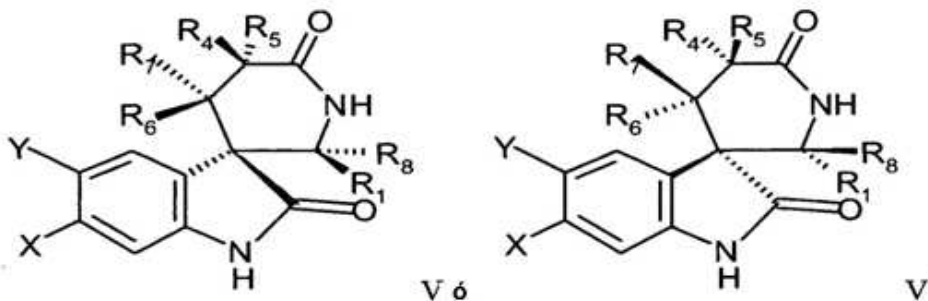
40 La expresión "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad que resulta efectiva para prevenir, aliviar o mejorar síntomas de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto bajo tratamiento.

"IC₅₀" se refiere a la concentración de un compuesto particular necesaria para inhibir 50% de una actividad medida específica. IC₅₀ puede medirse, entre otras maneras, de la manera que se describe posteriormente.

45 La expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto convencionalmente esterificado de fórmulas I a VII que presenta un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo, conservando los ésteres la efectividad y propiedades biológicas de los compuestos de fórmulas I a IV y que son cortados in vivo (en el organismo) en el ácido carboxílico o alcohol activos correspondientes, respectivamente.

50 Síntesis

La invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto según la invención, preferentemente de fórmula:



en la que:

X se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, ciclopropilo, metilo, etilo e isopropilo,

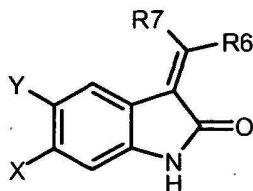
Y es hidrógeno o flúor,

R₁ es hidrógeno,

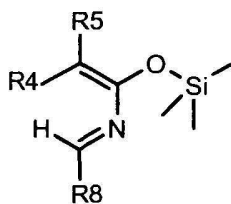
R₄ y R₅ son hidrógenos o alquilo inferior, R₈ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido,

uno de entre R₆ y R₇ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido,

cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido y el otro es hidrógeno, ciano o alquilo inferior, comprendiendo hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

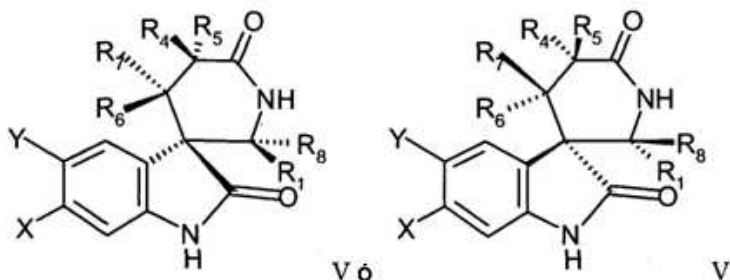


con un compuesto de fórmula:



a aproximadamente 110°C a 160°C y bajo condiciones anhidras, produciendo un compuesto de fórmula VorV'.

La invención también se refiere a un procedimiento para producir un compuesto según la invención, preferentemente de fórmula:

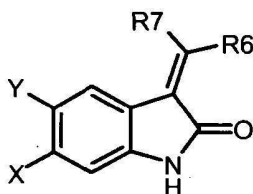


en la que: X se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, ciclopropilo, metilo, etilo e isopropilo, Y es hidrógeno o flúor,

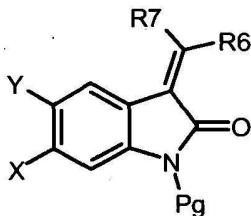
R₁ es hidrógeno, R₄ y R₅ son hidrógenos o alquilos inferiores, R₈ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido,

uno de entre R₆ y R₇ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido, y el otro es hidrógeno, ciano o alquilo inferior,

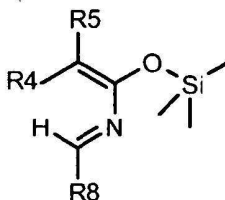
comprendiendo hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un grupo protector (Pg) adecuado, proporcionando un compuesto de fórmula:



que posteriormente se hace reaccionar con un compuesto de fórmula:

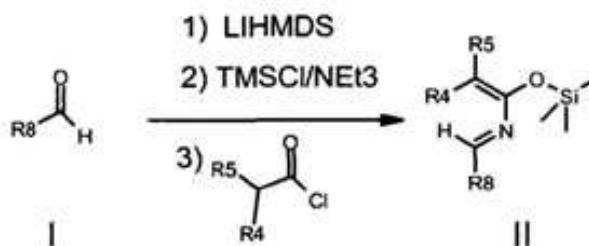


a aproximadamente 110°C a 160°C bajo condiciones anhidras y posteriormente se desprotege el producto resultante, produciendo un compuesto de fórmula V y V'.

Los compuestos de la presente invención de fórmulas I-VII pueden sintetizarse según los esquemas generales

siguientes. Resultará fácilmente evidente para el experto ordinario en la materia que pueden prepararse compuestos de fórmula I-VII mediante sustitución de los reactivos o agentes en las vías sintéticas generales. Las materias primas se encuentran disponibles comercialmente o pueden sintetizarse mediante métodos de la literatura bien establecidos y conocidos por el experto ordinario en la materia.

Esquema 1

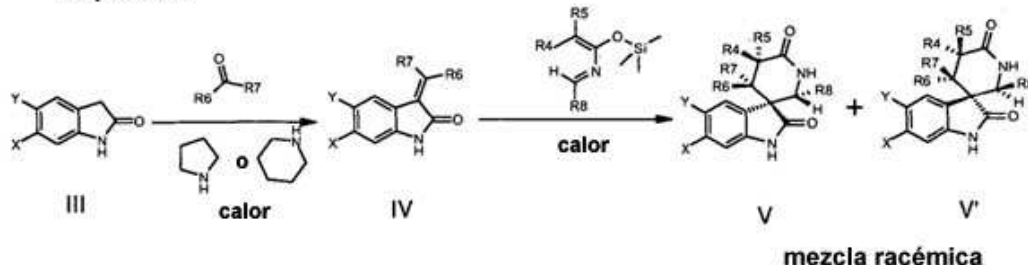


5

10

En general, un aldehído I apropiadamente seleccionado puede hacerse reaccionar con hexametildisilamida de litio, clorotrialkilsilano y un cloruro de acilo selectivamente sustituido, en una sola reacción multietapa, generando 2-aza-1,3-butadieno II (Esquema I) y puede utilizarse en forma de producto crudo. Ghosez, L. y otros han informado de la preparación de 2-aza-1,3-butadienos y su utilización en una reacción de Aza-Diels-Alder para formar un heterociclo (Ref.: Tetrahedron 11021, 1995; J. Am. Chem. Soc. 2617, 1999, y referencias citadas en ellas). El aldehído I apropiadamente seleccionado se encuentra disponible comercialmente o puede sintetizarse mediante múltiples métodos de la literatura bien establecidos.

Esquema 2

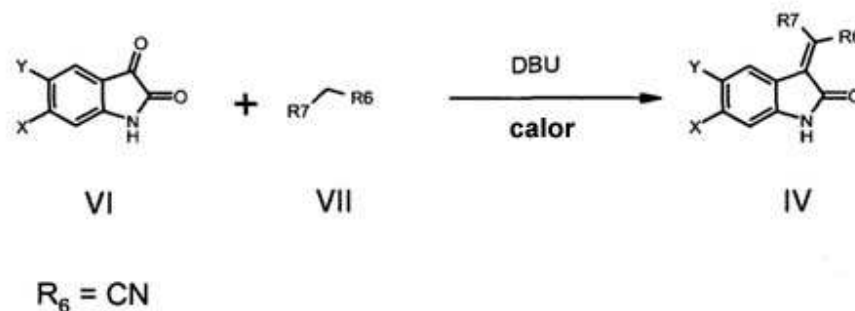


15

20

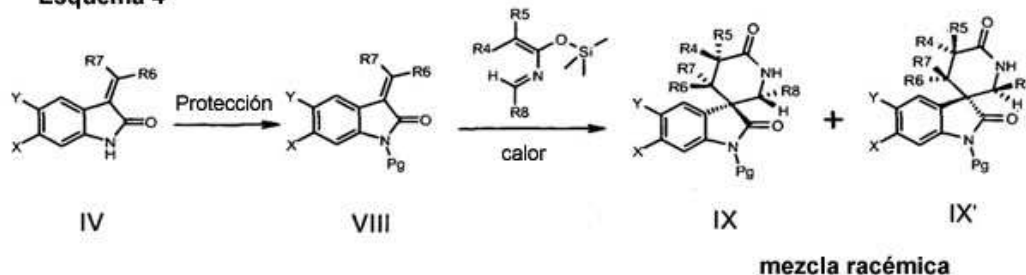
El oxindol III puede hacerse reaccionar con un aldehído o cetona apropiadamente sustituido en presencia de base bajo condiciones de calentamiento en un solvente prótico tal como metanol, etanol o un solvente aprótico tal como tolueno, o-xileno, proporcionando el intermediario IV. La base utilizada comúnmente es pirrolidina o piperidina. A continuación, puede hacerse reaccionar el intermediario IV con 2-aza-1,3-butadieno II en tolueno u o-xileno bajo calentamiento entre aproximadamente 110°C y 160°C y condiciones anhidras, proporcionando una mezcla racémica de siproindolinona V y V' como los productos principales, mostrados conjuntamente con otros estereoisómeros menores. Las materias primas oxindol III 6-sustituidas o 5,6-disustituidas se encuentran disponibles comercialmente o se preparan siguiendo métodos de la literatura, por ejemplo Kraynack E.A., Dalgard J.E., GAeta F.C.A., Tetrahedron Letters 39:7679-7682, 1998, patente EP n° 153818 para el 5-fluoro-6-cloro-oxindol, etc.

Esquema 3



5 En el caso de que R_6 sea un grupo aceptor de electrones fuerte en el reactivo **VII**, el intermediario **IV** puede prepararse alternativamente a partir de isatina **VI** y reactivo **VII**. Por ejemplo, en el caso de que R_6 sea ciano y R_7 sea un arilo sustituido, heteroarilo, la isatina **VI** puede reaccionar con diversos cianuros **VII** de R_7 sustituido, en presencia de una base tal como DBU en metanol bajo calentamiento, formando **IV** (Esquema 3). Las materias primas isatina **VI** 6-sustituido ó 5,6-disustituido se encuentran disponibles comercialmente o se preparan siguiendo métodos de la literatura.

Esquema 4



10 El intermediario **IV** puede protegerse, proporcionando el intermediario **VIII**. El grupo protector puede unirse mediante la utilización de clorformato de etilo, dicarbonato de di-terc-butilo, SEM-Cl, bromuro de bencilo y una base tal como 4-(dimetilamina)piridina (DMAP), trietilamina, NaH o LiH, según procedimientos bien establecidos de la literatura. Se han descrito y revisado exhaustivamente ejemplos de formación de grupos protectores y su desprotección en Greene T.W. et al., en: "Protective Groups in Organic Synthesis", 2a edición, John Wiley & Sons Inc. De manera similar, el intermediario

15 **VIII** puede hacerse reaccionar con un 2-aza-butadieno **II** seleccionado preparado en el Esquema 1 en tolueno o en oxileno bajo calentamiento entre 110°C y 160°C y bajo condiciones anhidras, formando los intermediarios **IX** y **IX'** como los productos principales, mostrados como mezcla racémica de dos enantiómeros conjuntamente con otros estereoisómeros menores (Esquema 4). El intermediario **IX** puede convertirse en **V** mediante una reacción de desprotección (Esquema 5). Un Pg útil puede ser carbamato de etilo, carbamato de terc-butilo (BOC) o trimetilsililetoximetilo (SEM). Puede eliminarse el carbamato de etilo fácilmente mediante tratamiento de **IX** con una base tal como NaOH en metanol o etanol a temperatura ambiente; el carbamato de terc-butilo (BOC) puede eliminarse fácilmente mediante tratamiento de **IX** con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. La desprotección del trimetilsililetoximetilo (SEM) puede conseguirse mediante tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano,

20 primero a temperatura ambiente y después seguido de calentamiento con diisopropiletilamina en metanol.

Esquema 5



En el caso de que R_8 se seleccione de entre un determinado grupo, tal como alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, pueden utilizarse métodos sintéticos alternativos para obtener acceso a los compuestos **V** o al intermediario **IX**. Típicamente, los compuestos de **V** o el intermediario **IX** con R_8 seleccionado de entre un alquenilo inferior, o alquenilo sustituido, o cicloalquenilo, o cicloalquenilo sustituido relacionados, se prepararían en primer lugar según los métodos del Esquema 2 o del Esquema 4, seguido de una reacción de hidrogenación catalítica, proporcionando **V** o **IX** con un R_8 como el alquilo inferior correspondiente, o alquilo inferior sustituido, o cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. El tratamiento de los compuestos de **V** o el intermediario **IX** con R_8 seleccionado de entre un alquenilo inferior relacionado, o alquenilo sustituido con reactivo de Simmons-Smith ($\text{CH}_2\text{I}_2\text{-Et}_2\text{Zn}$), conducirá a los **V** o **IX** con un R_8 como grupo ciclopropilo sustituido correspondiente.

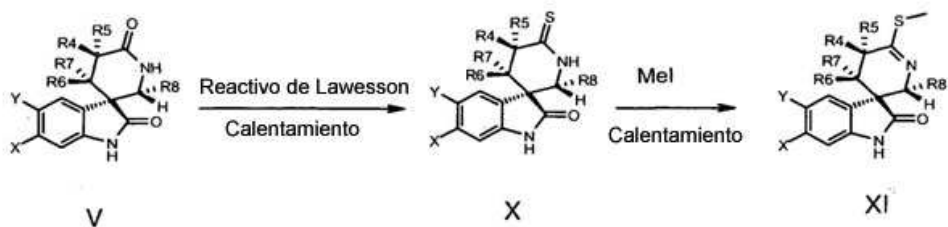
V puede protegerse selectivamente, proporcionando **IX** bajo condiciones controladas. En este caso, un grupo Pg protector útil en la presente memoria puede ser carbamato de etilo o carbamato de terc-butilo (BOC) (**Esquema 6**). El grupo protector puede unirse mediante la utilización de cloromato de etilo o dicarbonato de di-terc-butilo, y una base como 4-(dimetilamina)piridina (DMAP) en diclorometano a temperatura ambiente o inferior, de manera similar a la transformación de **IV** en **VIII** en el **Esquema 4**.

Esquema 6



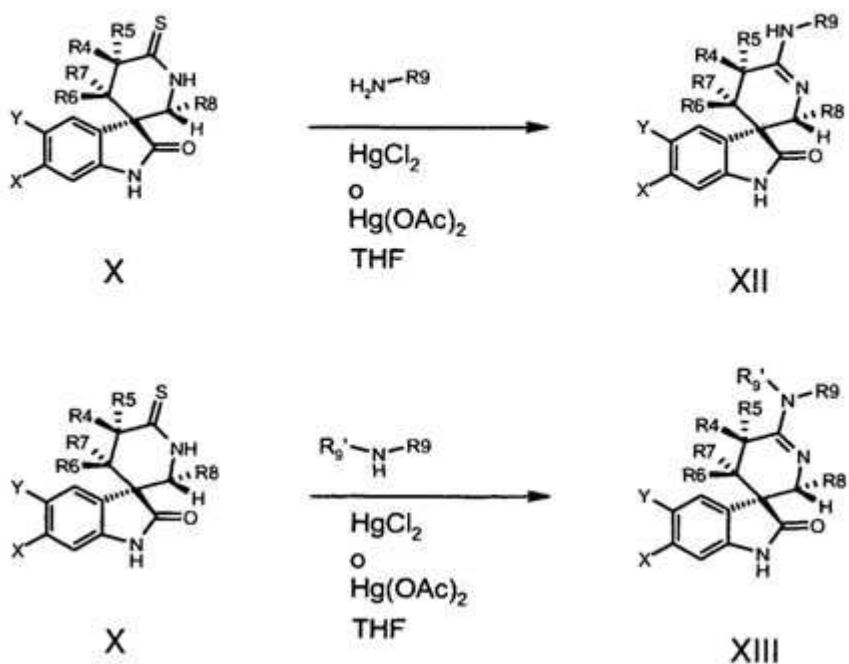
El compuesto **IX** puede convertirse selectivamente en el análogo tioamida **X** mediante la utilización de reactivo de Lawesson u otro reactivo relacionado de manera similar (**Esquema 7**). El compuesto **XI** puede prepararse mediante la reacción de **X** con yodometano.

Esquema 7



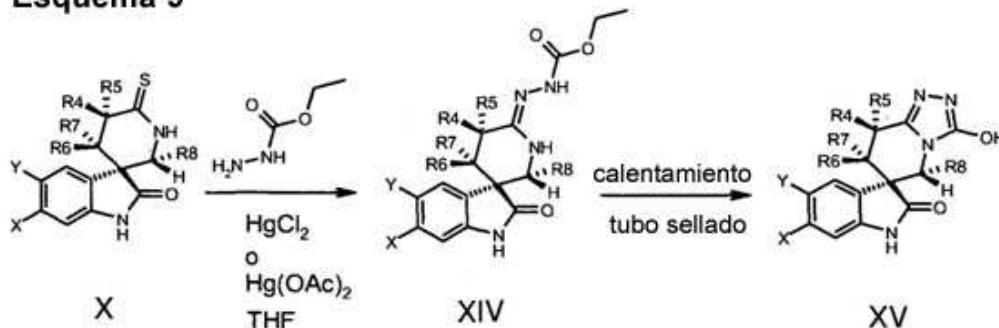
El compuesto **X** también puede reaccionar con amina $\text{R}_9\text{-NH}_2$ o $\text{R}_9\text{R}_9\text{NH}$ en presencia de un reactivo mercúrico tal como HgCl_2 o $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ para formar análogos **XII** (Esquema 8).

Esquema 8



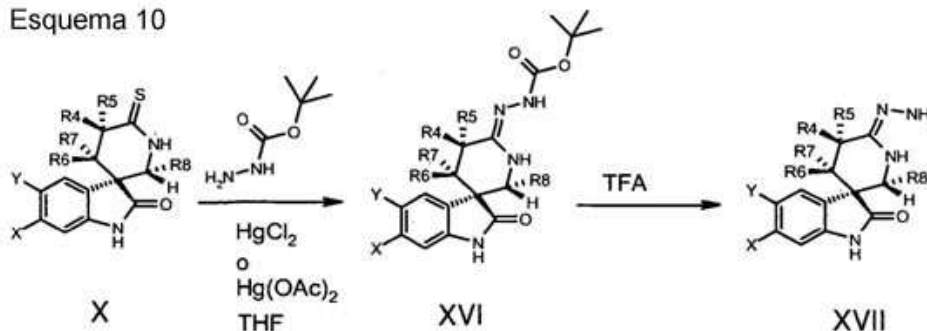
- 5 El compuesto tioamida **X** también puede ser un intermediario útil para preparar análogos triazol fusionados. Por ejemplo, el compuesto **X** puede hacerse reaccionar con hidrazida sustituida, $\text{EtO}(\text{O}=\text{C})\text{NHNH}_2$, y un reactivo mercúrico, tal como HgCl_2 o $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ para formar análogos **XIV** (Esquema 9). El calentamiento en un tubo sellado en tolueno condujo a la formación del análogo triazol **XV**.

Esquema 9



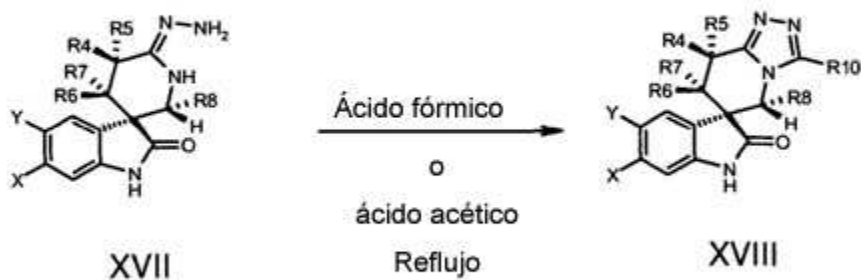
De manera similar, el compuesto **XVI** puede prepararse en el **Esquema 10**. El tratamiento con ácido trifluoroacético para eliminar el grupo t-Boc condujo a la formación de intermediario **XVII**.

Esquema 10



- 5 El reflujo del compuesto **XVII** en ácido fórmico o ácido acético condujo a la producción de compuesto **XVIII** (**Esquema 11**). R_{10} es hidrógeno o metilo.

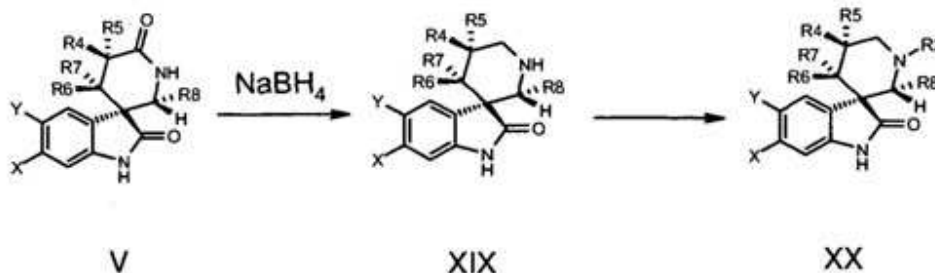
Esquema 11



- 10 El compuesto **V** también pudo reducirse selectivamente con borohidruro sódico u otros reactivos reductores, tales como $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ para formar compuesto **XVIII**. El compuesto **XVIII** reaccionó con el reactivo alquilante apropiadamente seleccionado $\text{R}_2\text{-L}$, proporcionando el compuesto N-alquilado **XIX** (**Esquema 12**). R_2 es un alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido, y L es un buen grupo saliente, tal como I, Br, Cl, OMs, OTs, OTf. En los casos en los que R_2 se selecciona de entre $\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_9$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$ y $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$, el compuesto **XVIII** reaccionó con el compuesto apropiadamente seleccionado correspondiente cloruro de acilo, isocianato, cloruro de aminocarbonilo o cloroformato,

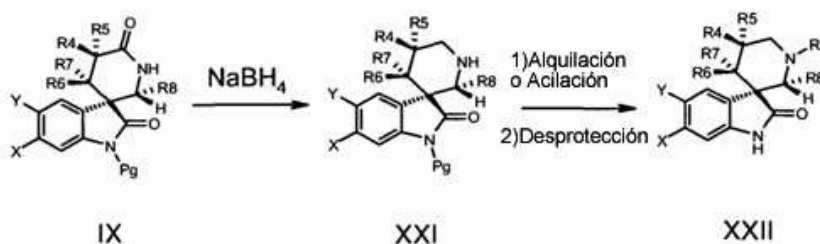
proporcionando el compuesto N-acilado **XIX**.

Esquema 12



De manera similar, el intermediario **IX** también puede reducirse selectivamente, formando intermediario **XXI**. El tratamiento de **XXI** con un reactivo de N-alkilación o de N-acilación en presencia o ausencia de una base y la reacción de desprotección del grupo Pg en **XX** condujo secuencialmente al análogo derivatizado con R_2 **XXII** (Esquema 13).

Esquema 13

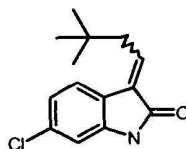


Los compuestos **V** y **V'**, o los intermediarios **IX** y **IX'** pueden resolverse fácilmente en dos enantiómeros quirales ópticamente puros o enriquecidos mediante separación utilizando cromatografía quiral superfluida (SFC) o HPLC quiral o cromatografía de columna quiral. De manera similar a los métodos en los esquemas de reacción anteriormente proporcionados, el enantiómero quiral de los compuestos **X-XXII** puede prepararse mediante sustitución de **V** por su enantiómero **V'**, o la sustitución de **IX** por **IX'** como la material prima correspondiente. Los compuestos **V** y **V'**, y los intermediarios **IX** e **IX'** se generaron inicialmente en forma de mezcla racémica y posteriormente se hicieron reaccionar sin separación quiral, proporcionando la mezcla racémica correspondiente de **X-XXII** conjuntamente con sus enantiómeros. Todas dichas mezclas racémicas de **X-XXII** y sus enantiómeros correspondientes preparados en cada esquema de reacción indicado anteriormente también pueden separarse fácilmente en parejas enantioméricas quirales ópticamente puras o enriquecidas, de una manera similar a la del método de separación de **V** y **V'**, o de **IX** y **IX'**.

Los ejemplos y figuras siguientes se proporcionan con el fin de ayudar a la comprensión de la presente invención, el alcance real de la cual se proporciona en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1a

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-(3,3-dimetil-butilideno)-1,3-dihidroindol-2-ona



M. W. 249.74

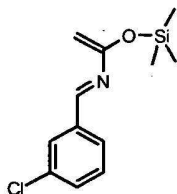
$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}$

A la mezcla de 6-clorooxindol (0,26 g, 1,49 mmoles) (Crescent) y 3,3-dimetilbutiraldehído (0,21 g, 2,09 mmoles) (Aldrich) en metanol (20 ml) se añadió pirrolidina (0,15 g, 2,09 mmoles) (Aldrich) gota a gota. A continuación, se calentó la mezcla

a 100°C durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se secó al vacío, proporcionando la E/Z-6-cloro-3-(3,3-dimetil-butilidén)-1,3-dihidro-indol-2-ona cruda en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,37 g, 100%).

Ejemplo 1b

5 Preparación del intermediario 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno



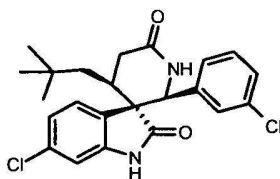
M.W. 253.81

C₁₂H₁₆ClNOSi

10 A 1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,18 ml, 10,5 mmoles) (Aldrich) bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió n-butillitio (2,5 M, 4,2 ml, 10,5 mmoles) (Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió tetrahidrofurano seco (30 ml), seguido de la adición de 3-cloro-benzaldehído (1,19 ml, 10,5 mmoles) (Aldrich). Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se añadió gota a gota cloruro de trimetilsililo (1,33 ml, 10,5 mmoles) (Aldrich). A continuación, se redujo la temperatura de la mezcla a 0°C en un baño de hielo de enfriamiento. A esta mezcla se añadió trietilamina (1,9 ml, 13,6 mmoles) en una parte, seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de acetilo (0,97 ml, 13,6 mmoles) en éter dietílico (50 ml). Se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró rápidamente la mezcla a través de Celite bajo nitrógeno, y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno crudo en forma de una goma amarilla y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional. Se ha informado de una transformación similar en Ghosez L., Bayard Ph., Nshimyumukiza P., Gouverneur V., Sainte F., Beaudegnies R., Rivers M., Frique-Hesbain A.-M. y Wynants C., Tetrahedron 11021-11042, 1995.

Ejemplo 1c

20 Preparación del intermediario (2'S,3S,4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(2,2-dimetilpropil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica.



M.W. 431.36

C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂

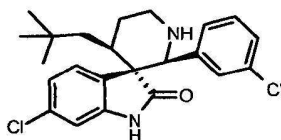
25

30 A una mezcla de 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (0,25 g, 1 mmol) preparado en el Ejemplo 1b, y tolueno (4 ml) se añadió E/Z-6-cloro-3-(3,3-dimetil-butilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,25 g, 1 mmol) preparado en el Ejemplo 1a. La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado bajo nitrógeno a 110°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se añadió metanol (10 ml). La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/hexanos=2:1), proporcionando (2'S,3S,4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(2,2-dimetilpropil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona en forma de un sólido marrón (rendimiento: 0,15 g, 35%). HRMS(ES⁺) m/z Calculado para C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 431,1288. Observado: 431,1285

Se ha informado de una transformación similar en Ghosez L. y Jnoff E., J.Am.Chem.Soc. 2617-2618, 1999.

Ejemplo 1d

Preparación del intermediario (2'S,3S,4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(2,2-dimetilpropil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-diona racémica.



M.W. 417.38

 $C_{23}H_{26}Cl_2N_2O$

5

A una solución de (2'S,3S,4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(2,2-dimetilpropil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (0,028 g, 0,065 mmoles) preparada en el Ejemplo 1c en metanol (2 ml) se añadió $NaBH_4$

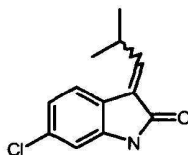
(0,42 g, 11 mmoles) en partes durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución hipersalina, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc:hexanos=1:1), proporcionando (2'S,3S,4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(2,2-dimetilpropil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,006 g, 21%). HRMS (ES^+) calculado para $C_{23}H_{26}Cl_2N_2O + H [(M+H)^+]$: 417.1495. Observado: 417.1493.

10

Ejemplo 2a

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-isobutilidén-1,3-dihidro-indol-2-ona

15



M. W. 221.69

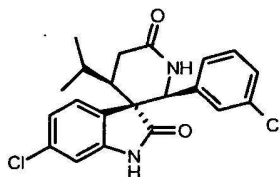
 $C_{12}H_{12}ClNO$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1a, se hizo reaccionar 6-clorooxindol (0,85 g, 4,8 mmoles) con 2-metil-propionaldehído (0,42 g, 5,8 mmoles) (Aldrich), pirrolidina (0,41 g, 5,8 mmoles) en metanol (40 ml), proporcionando una mezcla de E/Z-6-cloro-3-isobutilidén-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de una espuma marrón (rendimiento: 1,0 g, 100%).

20

Ejemplo 2b

Preparación del intermediario (2'S,3S,4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-isopropil-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 403.31

 $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_2$

25

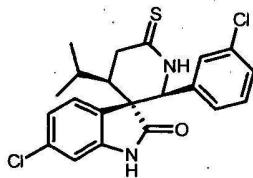
De manera similar al método descrito en el Ejemplo 1c, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-isobutilidén-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,25 g, 1,1 mmoles) con 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (1,2 g, 4,7 mmoles) preparado en el Ejemplo 1b, en tolueno, proporcionando (2'S,3S,4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-isopropil-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)diona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,25 g, 56%). HRMS(ES^+) m/z Calculado para $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 403,0975. Observado: 403,0975.

30

Ejemplo 2c

Preparación del intermediario (2'S,3R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-isopropil-6'-tioxo-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-

ona racémica

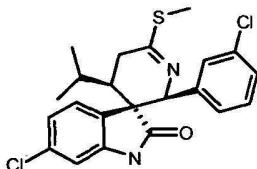


M.W. 419.38 $C_{21}H_{20}Cl_2N_2OS$

La mezcla de (2'S,3R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-isopropil-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (60 mg, 0,15 mmoles) preparada en el Ejemplo 2b y 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (100 mg, 0,25 mmoles) (Aldrich) en tolueno (20 ml) se calentó a 120°C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc:hexanos=1:1), proporcionando (2'S,3R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-isopropil-6'-tioxo-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 60 mg, 92%). HRMS(ES⁺) m/z Calculado para $C_{21}H_{20}Cl_2N_2OS + H$ [(M+H)⁺]: 419,0746. Observado: 419,0744.

Ejemplo 2d

Preparación de (2'S,3R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-2',3',4',5'-tetrahidro-4'-isopropil-6'-(metiltio)spiro[3H-indol-3,3'-piridín]-2(1H)-ona racémica

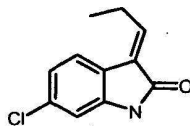


M.W. 433.40 $C_{22}H_{22}Cl_2N_2OS$

La mezcla de (2'S,3R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-isopropil-6'-tioxo-spiro [3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica (55 mg, 0,13 mmoles) preparada en el Ejemplo 2c y yodometano (1,7 g, 12 mmoles) (Aldrich) en dicloroetano (20 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc:hexanos=1:2), proporcionando (2'S,3R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-2',3',4',5'-tetrahidro-4'-isopropil-6'-(metiltio)-spiro[3H-indol-3,3'-piridín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 40 mg, 70%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para $C_{22}H_{22}Cl_2N_2OS + H$ [(M+H)⁺]: 433,0933. Observado: 433,0902.

Ejemplo 3a

Preparación del intermediario E-6-cloro-3-propilidén-1,3-dihidro-indol-2-ona



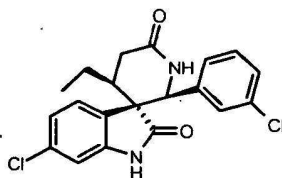
M. W. 207.66 $C_{11}H_{10}ClNO$

La mezcla de 6-clorooxindol (2,25 g, 12,8 mmoles) (Crescent) y propionaldehído (2,56 g, 44 mmoles) (Aldrich) y N,N-dimetilanilina (10,9 g, 90 mmoles) (Aldrich) se calentó a 100°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y después se vertió en solución acuosa de HCl (1 N). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc:hexanos=1:2), proporcionando E-6-cloro-3-propilidén-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de un sólido gris (rendimiento: 1,3 g, 49%).

Ejemplo 3b

Preparación del intermediario (2'S,3S,4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-etil-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona

racémica.



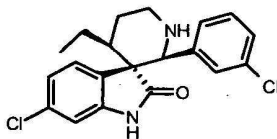
M.W. 389.28

$C_{20}H_{18}Cl_2N_2O_2$

- 5 De manera similar al método descrito en el Ejemplo 1c, se hizo reaccionar E-6-cloro-3-propilidén-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,23 g, 1 mmol) con 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (1,2 g, 4,7 mmoles) preparado en el Ejemplo 1b, en tolueno, proporcionando (2'S,3S,4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-etil-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,21 g, 50%). HRMS(ES^+) m/z Calculado para $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O_2 + H$ [(M+H) $^+$]: 389,0818. Observado: 389,0816.

10 Ejemplo 3c

Preparación de (2'S,3S,4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-etil-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica.



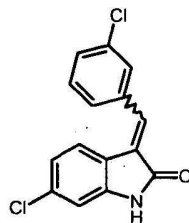
M.W. 375.30

$C_{20}H_{20}Cl_2N_2O$

- 15 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, la (2'S,3S,4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-etil-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica indicada en el Ejemplo 1d (0,086 g, 0,22 mmoles) preparada en el Ejemplo 3b, se hizo reaccionar con $NaBH_4$ en metanol, proporcionando (2'S,3S,4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-etil-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de una espuma blanca (rendimiento: 0,018 g, 22%). HRMS(ES^+) m/z Calculado para $C_{20}H_{20}Cl_2N_2O + H$ [(M+H) $^+$]: 375,1026. Observado: 375,1023.

20 Ejemplo 4a

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilidén)-1,3-dihidro-indol-2-ona



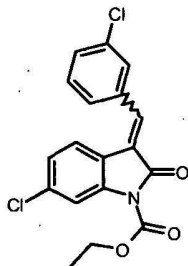
M. W. 290.15

$C_{15}H_9Cl_2NO$

- 25 A la mezcla de 6-clorooxindol (16,2 g, 92 mmoles) (Crescent) y 3-cloro-benzaldehído (12,9 g, 92 mmoles) (Aldrich) en metanol (109 ml) se añadió pirrolidina (6,55 g, 92 mmoles) (Aldrich) gota a gota. A continuación, la mezcla se calentó a 70°C durante 3 horas. Tras enfriar a 4°C, la mezcla se filtró y el precipitado resultante se recogió y se secó, proporcionando una mezcla de E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilidén)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de un sólido amarillo brillante (rendimiento: 25,2 g, 95%).

Ejemplo 4b

Preparación del intermediario etil-éster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilidén)-2-oxo-2,3-dihidroindol-1-carboxílico



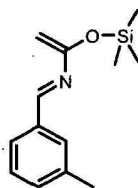
M.W. 362.22

 $C_{18}H_{13}Cl_2NO_3$

5 A una solución de la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilidén)-1,3-dihidro-indol-2-ona preparada en el Ejemplo 6a (1,33 g, 4,6 mmoles) en diclorometano (50 ml) a 0°C se añadió cloroformato de etilo (0,66 ml, 6,9 mmoles) (Aldrich), seguido de la adición de trietilamina (0,93 g, 9,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. A continuación, se vertió la mezcla en solución acuosa de HCl (1 N). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se agruparon las capas orgánicas y se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron, proporcionando etil éster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico en forma de un sólido amarillo, y se utilizaron para la etapa siguiente sin purificación adicional (rendimiento: 1,7 g, 100%).

Ejemplo 4c

Preparación del intermediario 1-(3-metilfenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno



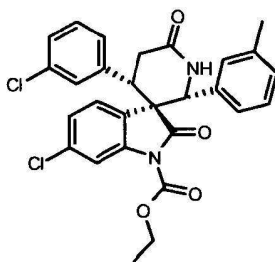
M.W. 233.39

 $C_{13}H_{19}NOSi$

15 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó 3-metil-benzaldehído (1,30 g, 10,5 mmoles) (Matrix) como materia prima en lugar de 3-cloro-benzaldehído, para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,18 ml, 10,5 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4,2 ml, 10,5 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,33 ml, 10,5 mmoles), trietilamina (1,9 ml, 13,6 mmoles) y cloruro de acetilo (0,97 ml, 13,6 mmoles), proporcionando 1-(3-metilfenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de una goma amarilla, y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 4d

Preparación del intermediario etil éster de ácido (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-dihidro-2'-(3-metilfenil)-2,6'-dioxo-spiro[indol-3,3'-piperidín]-1-carboxílico racémico



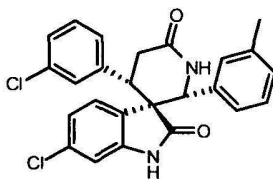
M.W. 523.42

 $C_{28}H_{24}Cl_2N_2O_4$

5 A una solución de 1-(3-metilfenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno preparada en el Ejemplo 4c en tolueno (20 ml) se añadió etil éster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol preparado en el Ejemplo 4b (0,3 g, 0,83 mmoles). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno en un tubo sellado a 135°C durante 1 hora. Tras enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadió metanol (50 ml) y después se concentró la mezcla. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc:CH₂Cl₂=1:3), proporcionando etil éster de ácido (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-dihidro-2'-(3-metilfenil)-2,6'-dioxo-spiro[indol-3,3'-piperidín]-1-carboxílico racémico en forma de un aceite amarillo (rendimiento: 0,5 g, 86%).

Ejemplo 4e

10 Preparación del intermediario (2'S,3R,4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-2'-(3-metilfenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica.



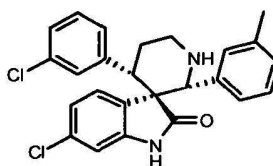
M.W. 451.35

C₂₅H₂₀Cl₂N₂O₂

15 A una solución de etil éster de ácido (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-dihidro-2'-(3-metilfenil)-2,6'-dioxo-spiro[indol-3,3'-piperidín]-1-carboxílico racémico (0,5 g, 0,96 mmoles) preparada en el Ejemplo 4d en metanol (30 ml) se añadió NaOH (69 mg, 1,72 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se eliminó el solvente y se dividió el residuo entre acetato de etilo y solución acuosa de HCl (1 N). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se agruparon las capas orgánicas y después se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc:CH₂Cl₂=1:3), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,15 g, 35%).

Ejemplo 4f

Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metilfenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica.



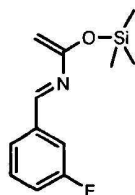
M.W. 437.37

C₂₅H₂₂Cl₂N₂O

25 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metilfenil)-spiro [3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona (0,045 g, 0,1 mmoles) preparada en el Ejemplo 4d, con NaBH₄ en metanol, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,014 g, 31%). HRMS(ES⁺) m/z Calculado para C₂₅H₂₂Cl₂N₂O + H [(M+H)⁺]: 437,1182. Observado: 437,1178.

Ejemplo 5a

Preparación del intermediario 1-(3-fluorofenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno



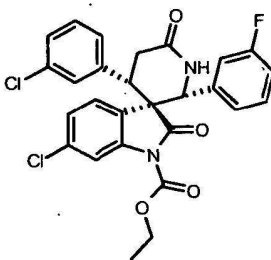
M.W. 237.35

 $C_{12}H_{16}FNOSi$

5 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó 3-fluoro-benzaldehído (1,11 ml, 10,5 mmoles) (Fluka) como materia prima en lugar de 3-cloro-benzaldehído para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazano (2,18 ml, 10,5 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4,2 ml, 10,5 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,33 ml, 10,5 mmoles), trietilamina (1,9 ml, 13,6 mmoles) y cloruro de acetilo (0,97 ml, 13,6 mmoles), proporcionando 1-(3-fluorofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de una goma amarilla, y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 5b

10 Preparación del intermediario etil éster de ácido (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-spiro[indol-3,3'-piperidín]-1-carboxílico racémico



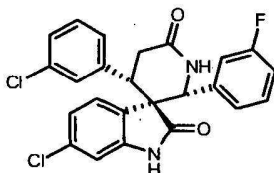
M.W. 527.38

 $C_{27}H_{21}Cl_2FN_2O_4$

15 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 4d, se hizo reaccionar el etil éster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (0,25 g, 0,69 mmoles) preparado en el Ejemplo 4b con 1-(3-fluorofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno, en tolueno, proporcionando etil éster de ácido (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-spiro[indol-3,3'-piperidín]-1-carboxílico racémico en forma de un aceite amarillo (rendimiento: 0,35 g, 97%).

Ejemplo 5c

20 Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica.



M.W. 455.314

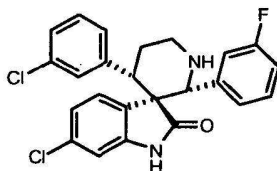
 $C_{24}H_{17}Cl_2FN_2O_2$

25 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 4e, se hizo reaccionar etil éster de ácido (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-spiro[indol-3,3'-piperidín]-1-carboxílico racémico (0,35 g, 0,66 mmoles) con NaOH (48 mg, 1,19 mmoles), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,15 g, 50%).

HRMS(ES⁺) m/z Calculado para C₂₄H₁₇Cl₂FN₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 451,0975. Observado: 451,0976.

Ejemplo 5d

Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica.



M.W. 441.34

C₂₄H₁₉Cl₂FN₂O

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (0,046 g, 0,1 mmoles) preparada en el Ejemplo 5c, con NaBH₄ en metanol, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,020 g, 46%). HRMS(ES⁺) m/z Calculado para C₂₄H₁₉Cl₂FN₂O + H [(M+H)⁺]: 441,0931. Observado: 441,0928.

Ejemplo 6a

Preparación del intermediario E/Z-3-bencilidén-6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona



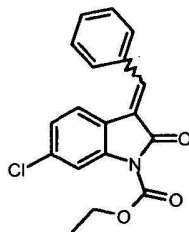
M. W. 255.71

C₁₅H₁₀ClNO

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1a, se hizo reaccionar 6-cloroindol (1,0 g, 5,7 mmoles) con benzaldehído (0,6 g, 5,7 mmoles) (Aldrich) y pirrolidina (0,4 g, 5,7 mmoles) en metanol, proporcionando una mezcla de E- y Z-3-bencilidén-6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de un sólido amarillo (rendimiento: 1,5 g, 100%).

Ejemplo 6b

Preparación del intermediario etil éster de ácido E/Z-3-bencilidén-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



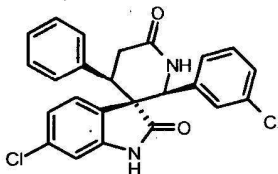
M.W. 327.77

C₁₈H₁₄ClNO₃

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 4b, se hizo reaccionar E/Z-3-bencilidén-6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,5 g, 5,87 mmoles) con clorofornato de etilo (0,83 ml, 8,8 mmoles) y trietilamina (1,64 ml, 12 mmoles) en diclorometano, proporcionando etil éster de ácido E/Z-3-bencilidén-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico en forma de un sólido amarillo (rendimiento: 2,0 g, 100%).

Ejemplo 6c

Preparación del intermediario (2'S,3S,4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-fenil-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 437.33

 $C_{24}H_{18}Cl_2N_2O_2$

5

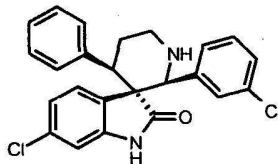
A una solución de 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno preparada en el Ejemplo 1b en tolueno (30 ml) se añadió el etil éster de ácido E/Z-3-bencilidén-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico preparado en el Ejemplo 6b (0,4 g, 1,22 mmoles). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno en un tubo sellado a 140°C durante 1 hora. Tras enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadió metanol (40 ml). Se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro corto de gel de Celite y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en metanol (30 ml) y se añadió solución 1 N de NaOH (5 ml, 5 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 horas, y después se concentró la mezcla. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc:CH₂Cl₂=1:4), proporcionando la (2'S,3S,4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-fenil-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de un aceite amarillo (rendimiento: 0,5 g, 100%). HRMS(ES⁺) m/z Calculado para C₂₄H₁₈Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 437,0818. Observado: 437,0817.

10

15

Ejemplo 6d

Preparación de (2'S,3S,4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-fenil-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica.



M.W. 423.35

 $C_{24}H_{20}Cl_2N_2O$

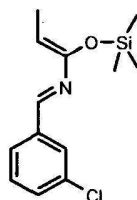
20

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar la (2'S,3S,4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-fenil-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica preparada en el Ejemplo 6c (52,1 mg, 0,12 mmoles), con NaBH₄ (45,1 mg, 1,2 mmoles) en metanol (2 ml), proporcionando (2'S,3S,4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-fenil-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 15,8 mg, 31,1%). HRMS(ES⁺) m/z Calculado para C₂₄H₂₀Cl₂N₂O + H [(M+H)⁺]: 423,1026. Observado: 423,1025.

25

Ejemplo 7a

Preparación del intermediario 1-(3-clorofenil)-4-metil-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



M.W. 267.83

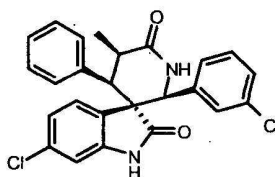
 $C_{13}H_{18}ClNOSi$

30

5 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó cloruro de propionilo (1,2 g, 13 mmoles) (Aldrich) como materia prima en lugar de cloruro de acetilo, para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,61 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), 3-cloro-benzaldehído (1,4 g, 10 mmoles) (Aldrich), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles) y trietilamina (1,36 g, 13 mmoles), proporcionando 1-(3-clorofenil)-4-metil-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de una goma amarilla y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 7b

10 Preparación del intermediario (2'S,3S,4'R,5'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-5'-metil-4'-fenil-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica



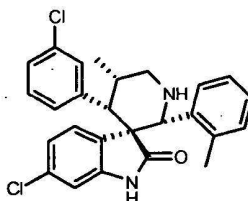
M.W. 451.36

$C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_2$

15 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 6c, se hizo reaccionar etil éster de ácido E/Z-3-bencilidén-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (0,32 g, 0,98 mmoles) preparado en el Ejemplo 6b, con 1-(3-clorofenil)-4-metil-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (1,5 g, 5,6 mmoles) preparado en el Ejemplo 7a en tolueno, y después una solución 2 N de NaOH (4 ml, 8 mmoles) en metanol, proporcionando (2'S,4'R,5'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-5'-metil-4'-fenil-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de una espuma blanca (rendimiento: 0,21 g, 48%). HRMS(ES^+) m/z Calculado para $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 451,0975. Observado: 451,0972.

Ejemplo 7c

20 Preparación de (2'R,3R,4'S,5'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5'-metil-2'-(2-metilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica



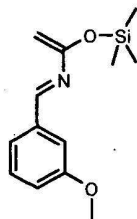
M.W. 451.40

$C_{26}H_{24}Cl_2N_2O$

25 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar la (2'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5'-metil-2'-(2-metilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (0,21 g, 0,45 mmoles) preparada en el Ejemplo 7b, con $NaBH_4$ (170,2 mg, 4,5 mmoles) en metanol (2 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S,5'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5'-metil-2'-(2-metilfenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 13,6 mg, 6,7%). HRMS(ES^+) m/z Calculado para $C_{26}H_{24}Cl_2N_2O + H [(M+H)^+]$: 451,1339. Observado: 451,1337.

Ejemplo 8a

Preparación del intermediario 1-(3-metoxifenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



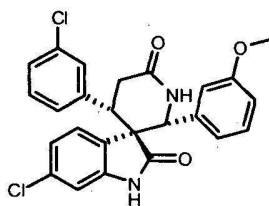
M.W. 249.39

 $C_{13}H_{19}NO_2Si$

5 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó 3-metoxi-benzaldehído (1,3 g, 9,5 mmoles) (Aldrich) como materia prima en lugar de 3-cloro-benzaldehído para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilizano (1,53 g, 9,5 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 3,8 ml, 9,5 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,2 ml, 9,5 mmoles), trietilamina (1,72 ml, 12,4 mmoles) y cloruro de acetilo (0,88 ml, 12,4 mmoles), proporcionando 1-(3-metoxifenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de una goma amarilla y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 8b

10 Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metoxifenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica



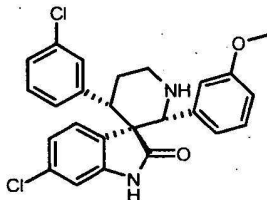
M.W. 467.36

 $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_3$

15 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 6c, se hizo reaccionar el etil éster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico (0,23 g, 0,63 mmoles) preparado en el Ejemplo 4b con 1-(3-metoxi-ilfenil)-3-trimetilsililoxi-4-metil-2-aza-1,3-butadieno (2 g, 8,0 mmoles) preparado en el Ejemplo 8a en tolueno y después con solución 2 N de NaOH (4 ml, 8 mmoles) en metanol, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metoxifenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (rendimiento: 0,2 g, 69%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_3 + H [(M+H)^+]$: 467,0924. Observado: 467,0925.

Ejemplo 8c

20 Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metoxifenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica



M.W. 453.37

 $C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_2$

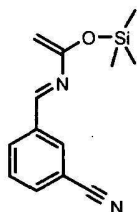
25 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metoxifenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (0,11 g, 0,24 mmoles) preparada en el Ejemplo 8b con NaBH₄ en metanol, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metoxifenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,018 g, 17%). HRMS(ES⁺) m/z calculado

para $C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 453,1131. Observado: 453,1125.

Ejemplo 9a

Preparación del intermediario 1-(3-cianofenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno

5



M.W. 244.37 $C_{13}H_{16}N_2OSi$

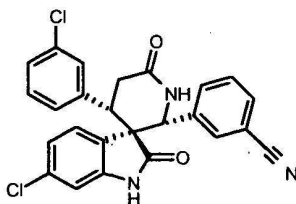
10

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó 3-ciano-benzaldehído (1,2 g, 10 mmoles) (Aldrich) como materia prima en lugar de 3-cloro-benzaldehído para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,62 g, 10 mmoles), n-butillitio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,3 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13 mmoles), proporcionando 1-(3-cianofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de una goma amarilla, y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 9b

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-cianofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica

15



M.W. 462.34

$C_{25}H_{17}Cl_2N_3O_2$

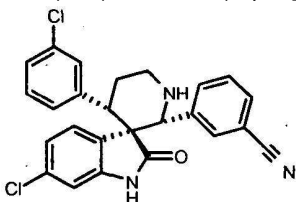
20

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 6c, se hizo reaccionar el etil éster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico (0,42 g, 1,2 mmoles) preparado en el Ejemplo 4b con 1-(3-ciano-fenil)-3-trimetilsililoxi-4-metil-2-aza-1,3-butadieno (2,0 g, 8,18 mmoles) preparado en el Ejemplo 9a en tolueno y después con solución 2 N de NaOH (5 ml, 10 mmoles) en metanol, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-ciano-fenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de una espuma blanca (rendimiento: 0,11 g, 20%). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{25}H_{17}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$: 462,0771; observado: 462,0771.

25

Ejemplo 9c

Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-cianofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica



M.W. 448.36

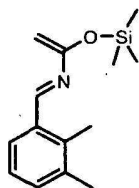
$C_{25}H_{19}Cl_2N_3O$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-cianofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona (0,05 g, 0,11 mmoles) preparada en el Ejemplo 9b

con NaBH_4 en metanol, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-cianofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de una espuma blanca (rendimiento: 0,026 g, 53%). HRMS(ES^+) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 448,0978. Observado: 448,0978.

5 Ejemplo 10a

Preparación del intermediario 1-(2,3-dimetilfenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

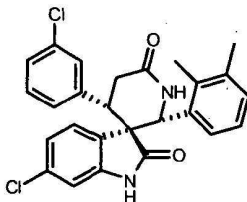


M.W. 247.42 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NOSi}$

- 10 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó 2,3-dimetil-benzaldehído (1,34 g, 10 mmoles) (Aldrich) como la materia prima en lugar de 3-clorobenzaldehído para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,61 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,4 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13 mmoles), proporcionando 1-(2,3-dimetilfenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de una goma amarilla y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

15 Ejemplo 10b

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-dimetilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica



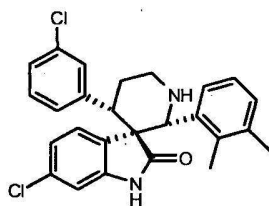
M.W. 465.38 $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

- 20 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 6c, se hizo reaccionar el etil éster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico (0,3 g, 0,83 mmoles) preparado en el Ejemplo 4b con 1-(2,3-dimetilfenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (2,4 g, 9,72 mmoles) preparado en el Ejemplo 10a en tolueno y después con NaOH (0,2 g, 5 mmoles) en metanol, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-dimetilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (rendimiento: 0,20 g, 53%).
- 25 HRMS(ES^+) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 465,1131. Observado: 465,1131.

Ejemplo 10c

Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-dimetilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica

30



M.W. 451.40

 $C_{26}H_{24}Cl_2N_2O$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-dimetilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona racémica (72,9 mg, 0,16 mmoles) preparada en el Ejemplo 35b con $NaBH_4$ (68,1 mg, 1,6 mmoles) en metanol (2 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-dimetilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 8,2 mg, 12%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para $C_{26}H_{24}Cl_2N_2O + H$ [(M+H)⁺]: 451,1339. Observado: 451,1334.

Ejemplo 11a

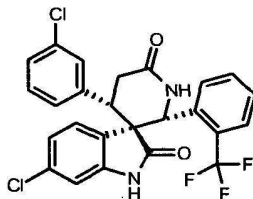
Preparación del intermediario 11-(2-(trifluorometil)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

M.W. 287.36 $C_{13}H_{16}F_3NOSi$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó 2-(trifluorometil)-benzaldehído (1,75 g, 10 mmoles) (Aldrich) como la materia prima en lugar de 3-clorobenzaldehído para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,4 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13 mmoles), proporcionando 1-[2-(trifluorometil)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de una goma amarilla y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 11b

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(trifluorometil)-fenil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 505.33

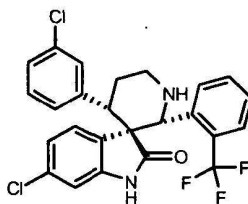
 $C_{25}H_{17}Cl_2F_3N_2O_2$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 6c, se hizo reaccionar el etil éster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico (0,5 g, 1,38 mmoles) preparado en el Ejemplo 4b con 1-[2-(trifluorometil)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (3,2 g, 11,1 mmoles) preparado en el Ejemplo 11a en tolueno y después con NaOH (0,2 g, 5 mmoles) en metanol, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(trifluorometil)-fenil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de un sólido blanquecino

(rendimiento: 0,45 g, 64%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₅H₁₇Cl₂F₃N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 505,0692. Observado: 505,0688.

Ejemplo 11c

- 5 Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(trifluorometil)-fenil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica

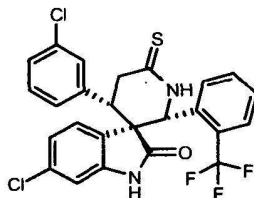


M.W. 491.34 C₂₅H₁₉Cl₂F₃N₂O

- 10 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(trifluorometil)-fenil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (0,067 g, 0,13 mmoles) preparada en el Ejemplo 11b con NaBH₄ en metanol, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(trifluorometil)-fenil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,008 g, 13%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₅H₁₉Cl₂F₃N₂O + H [(M+H)⁺]: 491,0900. Observado: 491,0894.

15 Ejemplo 12a

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-6'-tioxo-2'-[2-(trifluorometil)-fenil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica



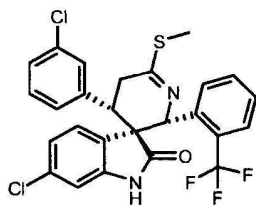
M.W. 521.39 C₂₅H₁₇Cl₂F₃N₂OS

- 20 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 2c, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(trifluorometil)-fenil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (0,4 g, 0,79 mmoles) preparada en el Ejemplo 11b con 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (0,4 g, 0,99 mmoles) en tolueno, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-6'-tioxo-2'-[2-(trifluorometil)-fenil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica (rendimiento: 0,15 g, 36%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₅H₁₇Cl₂F₃N₂OS + H [(M+H)⁺]: 521,0464.
- 25 Observado: 521,0458.

Ejemplo 12b

Preparación de (2'S,3R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2',3',4',5'-tetrahidro-6'-(metiltio)-2'-[2-(trifluorometil)-fenil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica

30



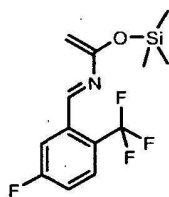
M.W. 535.42

 $C_{26}H_{19}Cl_2F_3N_2OS$

5 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 38, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-6'-tioxo-2'-[2-(trifluorometil)-fenil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona (0,15 g, 0,29 mmoles) preparada en el Ejemplo 41, con yodometano (2,5 g, 17,6 mmoles) en dicloroetano, proporcionando (2'S,3R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2',3',4',5'-tetrahidro-6'-(metiltio)-2'-[2-(trifluorometil)-fenil]spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,11 g, 73%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para $C_{26}H_{19}Cl_2F_3N_2OS + H [(M+H)^+]$: 535,0620. Observado: 535,0611.

Ejemplo 13a

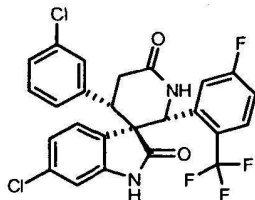
10 Preparación del intermediario 1-(5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

M.W. 305.35 $C_{13}H_{15}F_4NOSi$

15 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó 5-fluoro-2-(trifluorometil)-benzaldehído (1,9 g, 10 mmoles) (Matrix) como materia prima en lugar de 3-cloro-benzaldehído para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,61 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,4 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13 mmoles), proporcionando 1-[(5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de una goma amarilla, y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 13b

20 Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 523.32

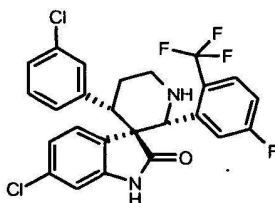
 $C_{25}H_{16}Cl_2F_4N_2O_2$

25 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 6c, se hizo reaccionar el etil éster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico (0,41 g, 1,13 mmoles) preparado en el Ejemplo 4b con 1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (2,9 g, 9,5 mmoles) preparado en el Ejemplo 13a en tolueno y después con NaOH (0,2 g, 5 mmoles) en metanol, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de un sólido blanquecino (rendimiento: 0,31 g, 52%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para $C_{25}H_{16}Cl_2F_4N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 523,0598. Observado: 523,0593.

30

Ejemplo 13c

Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica



M.W. 509.33 $C_{25}H_{18}Cl_2F_4N_2O$

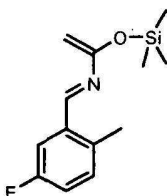
5

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 6c, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (104,2 mg, 0,20 mmoles) preparada en el Ejemplo 13b con $NaBH_4$ (117 mg, 3,1 mmoles) en metanol (2 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 30,1 mg, 29,7%). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{25}H_{18}Cl_2F_4N_2O + H [(M+H)^+]$: 509,0805. Observado: 509,0798.

10

Ejemplo 14a

15 Preparación del intermediario 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno



M.W. 251.38 $C_{13}H_{18}FNOSi$

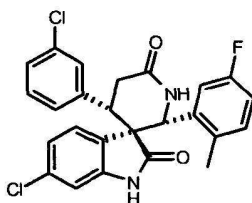
20

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó 5-fluoro-2-metilbenzaldehído (1,38 g, 10 mmoles) (Platte) como la materia prima en lugar de 3-clorobenzaldehído para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano.

(1,61 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,4 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13 mmoles), proporcionando 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de una goma amarilla y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 14b

25 Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica



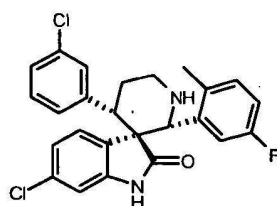
M.W. 469.35 $C_{25}H_{19}Cl_2FN_2O_2$

30 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 6c, se hizo reaccionar el etil éster de ácido E/Z-6-cloro-3-

(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico (0,25 g, 0,69 mmoles) preparado en el Ejemplo 4b con 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (2,5 g, 9,9 mmoles) preparado en el Ejemplo 14a en tolueno y después con solución 1N de NaOH (1 N, 5 ml, 5 mmoles) en metanol, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (rendimiento: 0,13 g, 41%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₅H₁₉Cl₂FN₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 469,0881. Observado: 469,0881.

Ejemplo 14c

Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica



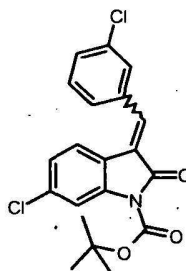
M.W. 455.36

C₂₅H₂₁Cl₂FN₂O

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluoro-2-metilfenil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (80,1 mg, 0,17 mmoles) preparada en el Ejemplo 14b con NaBH₄ (117 mg, 3,1 mmoles) en metanol (2 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 23,1 mg, 29,7%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₅H₂₁Cl₂FN₂O + H [(M+H)⁺]: 455,1088. Observado: 455,1091.

Ejemplo 15a

Preparación del intermediario terc-butil éster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilidén)-2-oxo-2,3-dihidroindol-e-1-carboxílico



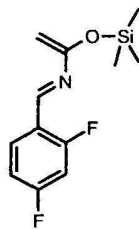
M.W. 390.27

C₂₀H₁₇Cl₂NO₃

A una solución de E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilidén)-1,3-dihidro-indol-2-ona preparada en el Ejemplo 4a (1 g, 3,4 mmoles) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente se añadió di-terc-butil-dicarbonato (1,5 g, 6,9 mmoles) (Aldrich), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (1 g, 8,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía, proporcionando terc-butil éster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico en forma de un sólido naranja (rendimiento: 1,3 g, 96%).

Ejemplo 15b

Preparación del intermediario 1-(2,4-difluorofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

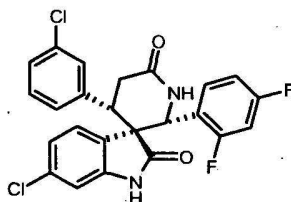


M.W. 255.34 $C_{12}H_{15}F_2NOSi$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó 2,4-difluoro-benzaldehído (1,4 g, 10 mmoles) (Aldrich) como materia prima en lugar de 3-cloro-benzaldehído para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,4 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13 mmoles), proporcionando 1-(2,4-difluorofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de una goma amarilla, y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 15c

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,4-difluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica



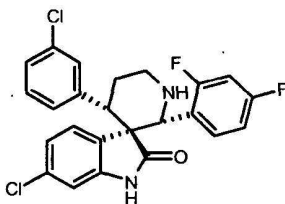
M.W. 473.31

$C_{24}H_{16}Cl_2F_2N_2O_2$

A una solución de 1-(2,4-difluorofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno preparada en el Ejemplo 15b (2,4 g, 9,40 mmoles) en tolueno (30 ml) se añadió terc-butil éster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico preparado en el Ejemplo 15a (0,3 g, 0,77 mmoles). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno en un tubo sellado a 140°C durante 0,5 horas. Tras enfriar la solución hasta la temperatura ambiente, se añadió metanol (10 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro corto de gel de Celite y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en diclorometano (20 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (15 ml). Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró la mezcla. Se dividió el residuo entre solución saturada de $NaHCO_3$ y acetato de etilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica agrupada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc:hexanos=2:1), proporcionando (2'R,3R,4')-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,4-difluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de un sólido blanquecino (rendimiento: 0,23 g, 63,9%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para $C_{26}H_{16}Cl_2F_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 473,0630. Observado: 473,0630.

Ejemplo 15d

Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,4-difluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica



M.W. 459.33

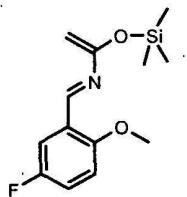
$C_{24}H_{18}Cl_2F_2N_2O$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-

5 clorofenil)-2'-(2,4-difluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (211,2 mg, 0,45 mmoles) preparada en el Ejemplo 15c con NaBH₄ (170 mg, 4,5 mmoles) en metanol (2 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,4-difluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 30,6 mg, 14,9 %). HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₄H₁₈Cl₂F₂N₂O + H [(M+H)⁺]: 459,0837. Observado: 459,0835.

Ejemplo 16a

Preparación del intermediario 1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



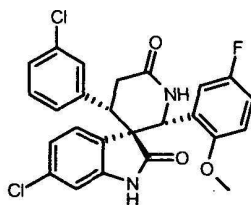
M.W. 267.38 C₁₃H₁₈FNO₂Si

10 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó 5-fluoro-2-metoxi-benzaldehído (1,5 g, 10 mmoles) (Aldrich) como materia prima en lugar de 3-cloro-benzaldehído para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,4 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13 mmoles), proporcionando 1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de una goma amarilla, y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación
15 adicional.

Ejemplo 16b

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metoxifenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica

20

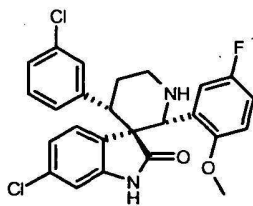


M.W. 485.36 C₂₅H₁₉Cl₂FN₂O₃

25 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 15c, se hizo reaccionar el terc-butiléster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico (0,3 g, 0,77 mmoles) con 1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (2,4 g, 9,0 mmoles) preparado en el Ejemplo 16a en tolueno y después con ácido trifluoroacético (15 ml) en diclorometano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metoxifenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (rendimiento: 0,18 g, 49%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₅H₁₉Cl₂FN₂O₃ + H [(M+H)⁺]: 485,0830. Observado: 485,0827.

Ejemplo 16c

30 Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metoxifenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica



M.W. 471.36

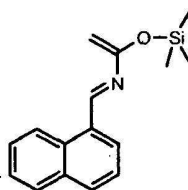
 $C_{25}H_{21}Cl_2FN_2O_2$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metoxifenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (154,3 mg, 0,32 mmoles) preparada en el Ejemplo 16b con $NaBH_4$ (121,0 mg, 3,2 mmoles) en metanol (2 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metoxifenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 21,5 mg, 14,3 %).

HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{25}H_{21}Cl_2FN_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 471.1037. Observado: 471.1036.

Ejemplo 17a

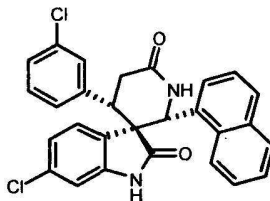
Preparación del intermediario 1-(1-naftalenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno

M.W. 269.42 $C_{16}H_{19}NOSi$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó naftalén-1-carbaldehído (1,6 g, 10 mmoles) (Lancaster) como materia prima en lugar de 3-cloro-benzaldehído para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,4 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13 mmoles), proporcionando 1-(1-naftalenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de una goma amarilla, y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 17b

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-naftalenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 487.39

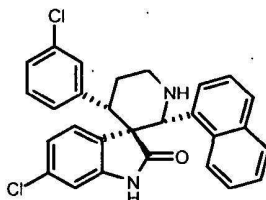
 $C_{28}H_{10}Cl_2N_2O_2$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 15c, se hizo reaccionar el terc-butiléster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico (0,3 g, 0,77 mmoles) con 1-(1-naftalenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (2,7 g, 10,0 mmoles) preparado en el Ejemplo 17a en tolueno y después con ácido trifluoroacético (15 ml) en diclorometano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-naftalenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (rendimiento: 0,21 g, 57%). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{28}H_{10}Cl_2N_2O_2 +$

H [(M+H)⁺]: 487,0975. Observado: 487,0975.

Ejemplo 17c

Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-naftalenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica

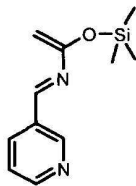


M.W. 473.41 C₂₈H₂₂Cl₂N₂O

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-naftalenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (201,3 mg, 0,41 mmoles) preparada en el Ejemplo 17b con NaBH₄ (155,0 mg, 4,1 mmoles) en metanol (2 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-naftalenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 51,5 mg, 26,3 %). HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₈H₂₂Cl₂N₂O + H [(M+H)⁺]: 473,1182. Observado: 473,1182.

Ejemplo 18a

Preparación del intermediario 1-(3-piridinil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

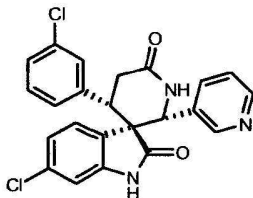


M.W. 220.35 C₁₁H₁₆N₂OSi

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó piridín-3-carbaldehído (1,1 g, 10 mmoles) (Aldrich) como materia prima en lugar de 3-cloro-benzaldehído para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,4 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13 mmoles), proporcionando 1-(3-piridinil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de una goma amarilla, y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 18b

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-piridinil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica



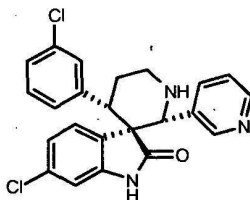
M.W. 438.32 C₂₃H₁₇Cl₂N₃O₂

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 15c, se hizo reaccionar el terc-butiléster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico (0,3 g, 0,77 mmoles) con 1-(3-piridinil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (2,1 g, 9,5 mmoles) preparado en el Ejemplo 18a en tolueno y después con ácido trifluoroacético (10 ml) en diclorometano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-piridinil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-

2,6'(1H)-diona racémica (0,21 g, 62%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₃H₁₇Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺]: 438,0771. Observado: 438,0771.

Ejemplo 18c

- 5 Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-piridinil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica

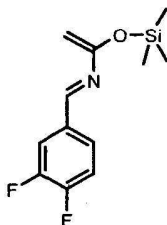


M.W. 424.33 C₂₃H₁₉Cl₂N₃O

- 10 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-piridinil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (180,3 mg, 0,41 mmoles) preparada en el Ejemplo 18b con NaBH₄ (126 mg, 3,3 mmoles) en metanol (2 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-piridinil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 50,1 mg, 29,4 %). HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₃H₁₉Cl₂N₃O + H [(M+H)⁺]: 424,0978. Observado: 424,0977.

Ejemplo 19a

- 15 Preparación del intermediario 1-(3,4-difluorofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

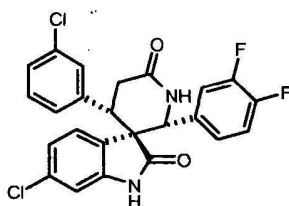


M.W. 255.34 C₁₂H₁₅F₂NOSi

- 20 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó 3,4-difluoro-benzaldehído (1,4 g, 10 mmoles) (Aldrich) como materia prima en lugar de 3-cloro-benzaldehído para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,4 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13 mmoles), proporcionando 1-(3,4-difluorofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de una goma naranja, y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 19b

- 25 Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3,4-difluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica



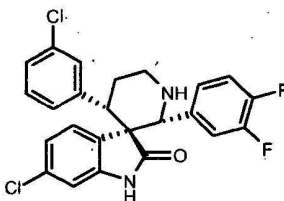
M.W. 473.31

 $C_{24}H_{16}Cl_2F_2N_2O_2$

5 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 15b, se hizo reaccionar el terc-butiléster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico (0,3 g, 0,77 mmoles) con 1-(3,4-difluorofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (2,1 g, 8,2 mmoles) preparado en el Ejemplo 62a en tolueno y después con ácido trifluoroacético (10 ml) en diclorometano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3,4-piridinil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (0,4 g, 100%). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{26}H_{16}Cl_2F_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 473,0630. Observado: 473,0631.

Ejemplo 19c

10 Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3,4-difluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica



M.W. 459.33

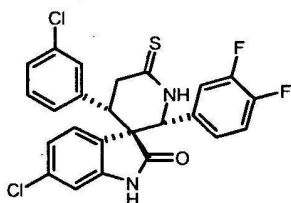
 $C_{24}H_{18}Cl_2F_2N_2O$

15 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3,4-difluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (158 mg, 0,33 mmoles) preparada en el Ejemplo 19b con $NaBH_4$ (126 mg, 3,3 mmoles) en metanol (2 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3,4-difluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 48,6 mg, 32,1%). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{24}H_{18}Cl_2F_2N_2O + H [(M+H)^+]$: 459,0837. Observado: 459,0835.

20

Ejemplo 20a

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3,4-difluorofenil)-tioxo-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-diona racémica



M.W. 489.37

 $C_{24}H_{16}Cl_2F_2N_2OS$

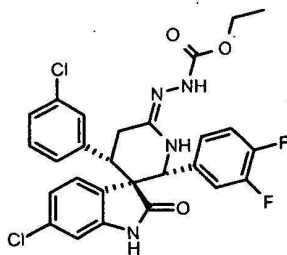
25

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 2d, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3,4-difluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (0,3 g, 0,63 mmoles) preparada en el Ejemplo 19b con 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetano (0,32 g, 0,77 mmoles) en tolueno, proporcionando (2'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3,4-difluorofenil)-6'-tioxo-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona

racémica (rendimiento: 0,29 g, 94%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₄H₁₆Cl₂F₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]: 489,0401.
Observado: 489,0402.

Ejemplo 20b

- 5 Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3,4-difluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxospiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-6-ileno]hidrazina de etil éster de ácido carboxílico.



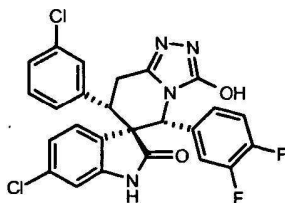
M.W. 559.40

C₂₇H₂₂Cl₂F₂N₄O₃

- 10 A una solución de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3,4-difluorofenil)-6'-tioxo-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)ona racémica (0,24 g, 0,49 mmoles) preparada en el Ejemplo 20a en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió carbazato de etilo (0,1 g, 0,99 mmoles) (Aldrich) y acetato mercúrico (0,24 g, 0,76 mmoles). Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro corto de Celite. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc), proporcionando (2'R,3R,4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3,4-difluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxospiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-6-ileno]hidrazina de etil éster de ácido carboxílico
15 racémico en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,21 g, 77,8%).

Ejemplo 20c

- 20 Preparación de (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(3,4-difluorofenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-3'-hidroxispiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica



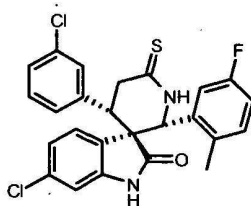
M.W. 513.33

C₂₅H₁₆Cl₂F₂N₄O₂

- 25 La solución de ((2'R,3R,4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3,4-difluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxispiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-6-ileno]hidrazina de etil éster de ácido carboxílico racémico preparada en el Ejemplo 20a (0,17 g, 0,30 mmoles) en tolueno (20 ml) se calentó en un tubo sellado a 150°C durante 3 horas. Tras enfriar la solución hasta la temperatura ambiente, se eliminó el solvente y se trituro el residuo con EtOAc/hexano, proporcionando (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(3,4-difluorofenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-3'-hidroxispiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,11 g, 70,5%) HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₅H₁₆Cl₂F₂N₄O₂ + H [(M+H)⁺]: 513,0691;
30 observado: 513,0689.

Ejemplo 21a

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-6'-tioxo-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica



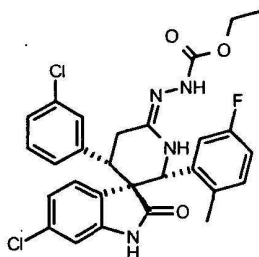
M.W. 485.41

 $C_{25}H_{19}Cl_2FN_2OS$

5 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 2d, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (0,1 g, 0,21 mmoles) preparada en el Ejemplo 14b con 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (0,2 g, 0,49 mmoles) en tolueno, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-6'-tioxo-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,095 g, 92%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para $C_{25}H_{19}Cl_2FN_2OS + H [(M+H)^+]$: 485,0652. Observado: 485,0648.

Ejemplo 21b

10 Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-dihidro-2-oxospiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-6-ileno]hidrazina de etil éster de ácido carboxílico racémico.



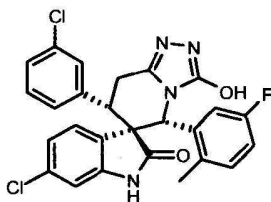
M.W. 555.44

 $C_{28}H_{25}Cl_2FN_4O_3$

15 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 20b, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-6'-tioxospiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona (0,17 g, 0,35 mmoles) preparada en el Ejemplo 55 con carbazato de etilo (0,15 g, 1,49 mmoles), acetato mercúrico (0,26 g, 0,82 mmoles) y trietilamina (0,17 g, 1,69 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-dihidro-2-oxospiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-6-ileno]hidrazina de etil éster de ácido carboxílico racémico en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,14 g, 73,7%).

Ejemplo 21c

25 Preparación de (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(5-fluoro-2-metilfenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-3'-hidroxispiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazol[4,3-a]piperidín)]-2(1H)-ona racémica



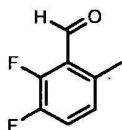
M.W. 509.37

 $C_{26}H_{19}Cl_2FN_4O_2$

5 La solución de ((2'R,3R,4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-dihidro-2-oxispiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-6-ilen]hidrazina de etil éster de ácido carboxílico racémico preparada en el Ejemplo 21b (0,11 g, 1,98 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó en un tubo sellado a 165°C durante 4 horas. Tras enfriar la solución hasta la temperatura ambiente, se eliminó el solvente y se trituró el residuo con EtOAc/hexano, proporcionando (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(5-fluoro-2-metilfenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-3'-hidroxispiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazol[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,058 g, 58%) HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₆H₁₉Cl₂FN₄O₂ + H [(M+H)⁺]: 509,0942; observado: 509,0943.

Ejemplo 22a

10 Preparación del intermediario 2,3-difluoro-6-metil-benzaldehído



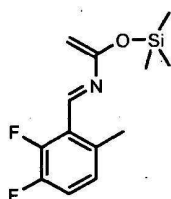
M.W. 156.13 C₈H₆F₂O

15 A una solución de 1,2-difluoro-4-metilbenceno (5,0 g, 39 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml) a -78°C se añadió diisopropilamina de litio (24 ml, 1,8 M en THF, 43 mmoles) gota a gota durante un periodo de 15 minutos. Se agitó la mezcla a -78°C durante 20 minutos adicionales. A continuación, se añadió N,N-dimetil-formamida (3,6 ml, 47 mmoles) en una porción.

20 La mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos, después se refrescó con ácido acético (9,4 g, 1,56 mmoles), seguido de la adición de agua (37,6 ml). La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc:hexanos=1:1), proporcionando 2,3-difluoro-6-metil-benzaldehído en forma de aceite incoloro (rendimiento: 3,5 g, 57,5%).

Ejemplo 22b

25 Preparación del intermediario 1-(2,3-difluoro-6-metilfenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

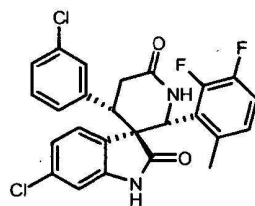


M.W. 269.37 C₁₃H₁₇F₂NOSi

30 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó 2,3-difluoro-6-metil-benzaldehído (1,56 g, 10 mmoles) preparado en el Ejemplo 78a, como materia prima en lugar de 3-cloro-benzaldehído, para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,4 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13 mmoles), proporcionando 1-(2,3-difluoro-6-metilfenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de una goma naranja, y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 22c

35 Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-metilfenil)-[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica



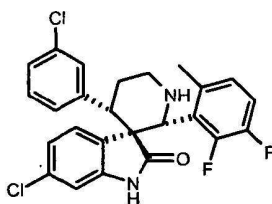
M.W. 487.34

 $C_{25}H_{18}Cl_2F_2N_2O_2$

5 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 15c, se hizo reaccionar el terc-butiléster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico (0,4 g, 1,03 mmoles) con 1-(2,3-difluoro-6-metilfenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (2,7 g, 10,0 mmoles) preparado en el Ejemplo 22b en tolueno y después con ácido trifluoroacético (10 ml) en diclorometano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-metilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (rendimiento: 0,41 g, 83,7%). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{25}H_{18}Cl_2F_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 487,0786; observado: 487,0780.

10 Ejemplo 22d

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-metilfenil)-[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica



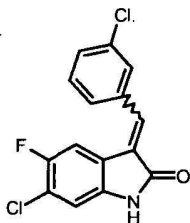
M.W. 473.35

 $C_{25}H_{20}Cl_2F_2N_2O$

15 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-metilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (48,7 mg, 0,1 mmoles) preparada en el Ejemplo 22c con $NaBH_4$ (37,8 mg, 1,00 mmoles) en metanol (2 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-metilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 25,3 mg, 53,5%). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{25}H_{20}Cl_2F_2N_2O + H [(M+H)^+]$: 473,0994. Observado: 424,0992.

Ejemplo 23a

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilidén)-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona



M. W. 308.14

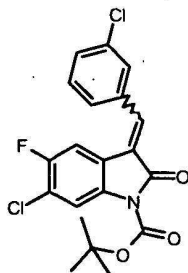
 $C_{15}H_8Cl_2FNO$

25 De una manera similar al método descrito en el Ejemplo 1a, se hizo reaccionar 6-cloro-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,25 g, 1,35 mmoles) con 3-cloro-benzaldehído (0,34 g, 2,44 mmoles) y pirrolidina (0,19 g, 2,68 mmoles) en metanol, proporcionando una mezcla de E- y Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilidén)-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de un sólido amarillo.

Se preparó 6-cloro-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona siguiendo el procedimiento de la literatura sin modificación: patente EP nº 153 818.

5 **Ejemplo 23b**

Preparación del intermediario terc-butil éster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilidén)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidroindol-1-carboxílico



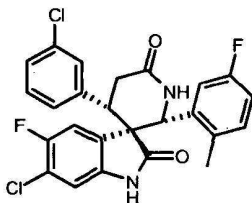
M.W. 408.26

$C_{20}H_{16}Cl_2FNO_3$

10 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 15a, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,45 g, 1,46 mmoles) con dicarbonato de di-terc-butilo (0,4 g, 1,83 mmoles) (Aldrich), trietilamina (0,5 g, 4,95 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (5 mg) en diclorometano (30 ml), proporcionando terc-butil éster de ácido E/Z-6-cloro-2,3-(3-cloro-bencilidén)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico en forma de un sólido amarillo (rendimiento: 0,6 g, 100%).

15 **Ejemplo 23c**

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica



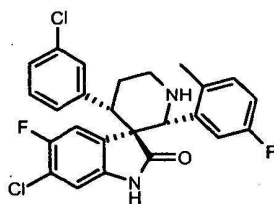
M.W. 487.34

$C_{25}H_{18}Cl_2F_2N_2O_2$

20 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 15b, se hizo reaccionar el terc-butiléster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico preparado en el Ejemplo 23b (0,4 g, 0,98 mmoles) se hizo reaccionar con 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (2,1 g, 8,37 mmoles) preparado en el Ejemplo 14a en tolueno y después con ácido trifluoroacético (10 ml) en diclorometano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (rendimiento: 0,35 g, 72,9%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para $C_{25}H_{18}Cl_2F_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 487.0786. Observado: 487,0779.

30 **Ejemplo 23d**

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica



M.W. 473.35

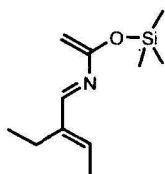
 $C_{25}H_{20}Cl_2F_2N_2O$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (48,3 mg, 0,1 mmoles) preparada en el Ejemplo 23c con un exceso de $NaBH_4$ en metanol (2 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 18,8 mg, 39,9 %).

HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{25}H_{20}Cl_2F_2N_2O + H [(M+H)^+]$: 473,0994. Observado: 473,0992.

Ejemplo 24a

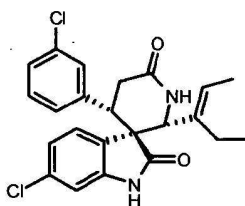
Preparación del intermediario 1-(1-etil-propenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

M.W. 211.38 $C_{11}H_{21}NOSi$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó 2-etil-but-2-enal (1,54 g, 10 mmoles) (TCI-US) como materia prima en lugar de 3-cloro-benzaldehído para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,4 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13 mmoles), proporcionando 1-(1-etil-propenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 24b

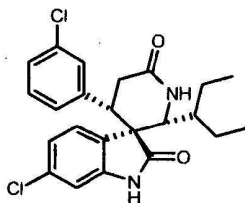
Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica

M.W. 429.35 $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 15c, se hizo reaccionar terc-butiléster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico (0,4 g, 1,02 mmoles) con 1-(1-etil-propenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (2,1 g, 9,93 mmoles) preparado en el Ejemplo 24a, en tolueno, y después con ácido trifluoroacético (20 ml) en diclorometano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de un sólido blanco (0,24 g, 54,5%). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 429,1131. Observado: 429,1129.

Ejemplo 24c

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 431.37 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2$

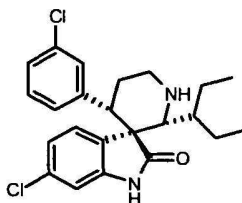
5

A una solución de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etilpropenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (0,3 g, 0,70 mmoles) preparada en el Ejemplo 24b en acetato de etilo (30 ml) se añadió óxido de platino (0,35 g, 1,54 mmoles). La suspensión resultante se agitó vigorosamente bajo hidrógeno (50 psi) durante 6 horas. La mezcla se filtró a través de un filtro corto de Celite. Se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc:CH₂Cl₂=1:1), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,11 g, 37,7%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 431,1288; observado: 431,1285.

10

Ejemplo 24d

15 Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica



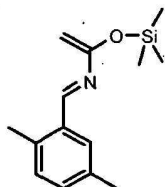
M.W. 417.38 $C_{23}H_{26}Cl_2N_2O$

20

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (73,6 mg, 0,17 mmoles) preparada en el Ejemplo 24d con NaBH₄ (64,3 mg, 1,7 mmoles) en metanol (3 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica (rendimiento: 10,5 mg, 14,7 %). HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₃H₂₆Cl₂N₂O + H [(M+H)⁺]: 417,1495. Observado: 417,1494.

Ejemplo 25a

Preparación del intermediario 1-(2,5-dimetilfenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno



M.W. 247.42 $C_{14}H_{21}NOSi$

25

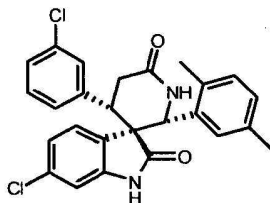
De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó 2-5-dimetil-benzaldehído (1,34 g, 10 mmoles)

(Aldrich) como materia prima en lugar de 3-cloro-benzaldehído para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,4 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13 mmoles), proporcionando 1-(2,5-dimetilfenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de una goma amarilla, y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

5

Ejemplo 25b

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-dimetilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 465.38

 $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$

10

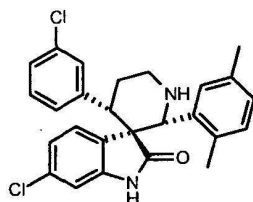
De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 15c, se hizo reaccionar terc-butiléster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico (0,4 g, 1,02 mmoles) con 1-(2,5-dimetil-fenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (2,3 g, 9,31 mmoles) preparado en el Ejemplo 25a, en tolueno, y después con ácido trifluoroacético (20 ml) en diclorometano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-dimetil-fenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de un sólido blanco. HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2 + H$ [(M+H) $^+$]: 465,1131; observado: 465,1128.

15

Ejemplo 25c

Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-dimetilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica

20



M.W. 451.40

 $C_{26}H_{24}Cl_2N_2O$

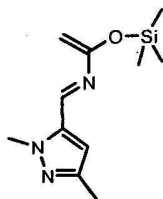
De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-dimetilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (42,1 mg, 0,09 mmoles) preparada en el Ejemplo 25b con un exceso de $NaBH_4$ en metanol (3 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-dimetilfenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 13,7 mg, 33,8%). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{26}H_{24}Cl_2N_2O + H$ [(M+H) $^+$]: 451,1339. Observado: 451,1338.

25

Ejemplo 26a

Preparación del intermediario 1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

30

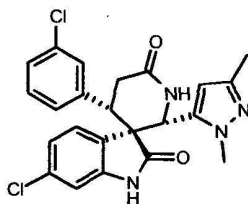


M.W. 237.38 $C_{11}H_{19}N_3OSi$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carbaldehído (1,24 g, 10 mmoles) (ASDI-INTER) como materia prima en lugar de 3-cloro-benzaldehído para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,4 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13 mmoles), proporcionando 1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de goma amarilla y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 26b

10 Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica

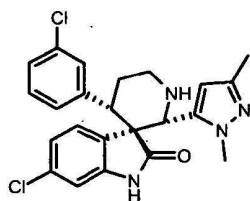


M.W. 455.35 $C_{23}H_{20}Cl_2N_4O_2$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 15c, se hizo reaccionar terc-butiléster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico preparado en el Ejemplo 15a (0,4 g, 1,02 mmoles) con 1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (2,5 g, 10,5 mmoles) preparado en el Ejemplo 26a, en tolueno, y después con ácido trifluoroacético (15 ml) en diclorometano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,14 g, 30,4%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para $C_{23}H_{20}Cl_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$: 455,1036; observado: 455,1035.

Ejemplo 26c

Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica



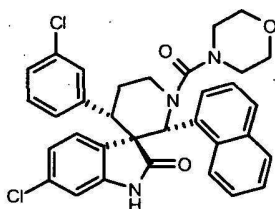
M.W. 441.36 $C_{23}H_{22}Cl_2N_4O$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (81,6 mg, 0,18 mmoles) preparada en el Ejemplo 26b con un exceso de NaBH₄ en metanol (3 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido amorfo blanco (rendimiento: 42,9 mg, 54,3 %). HRMS(ES⁺) m/z calculado para $C_{23}H_{22}Cl_2N_4O + H [(M+H)^+]$: 441,1244.

Observado: 441.1244.

Ejemplo 27

5 Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-(morfolín-4-carbonil)-2'-(1-naftalenil)[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica

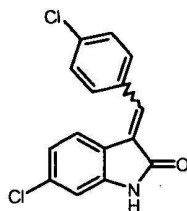


M.W. 586.52 $C_{33}H_{29}Cl_2N_3O_3$

10 A una solución de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-naftalenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica (30 mg, 0,062 mmoles) preparada en el Ejemplo 17c en diclorometano (2 ml) se añadió una solución de cloruro de morfolín-4-carbonilo (13,9 mg, 0,093 mmoles) en diclorometano y el exceso de trietilamina. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y después se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, solución hipersalina y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc:Hexano=1:1), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-(morfolín-4-carbonil)-2'-(1-naftalenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica, que se recristalizó a partir de EtOAc-hexano, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (rendimiento: 20,5 mg, 15 56,9%). MS(ES⁺) m/z calculado para $C_{33}H_{29}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 586,1659. Observado: 586,1657.

Ejemplo 28a

20 Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-(4-cloro-bencilidén)-1,3-dihidro-indol-2-ona

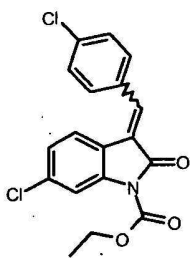


M. W. 290.15 $C_{15}H_9Cl_2NO$

25 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1a, se hizo reaccionar 6-clorooxindol (2 g, 11,4 mmoles) con 4-cloro-benzaldehído (1,91 g, 13,6 mmoles) (1,53 g, 13,6 mmoles) (Aldrich) y piperidina (1,34 ml, 13,6 mmoles) en metanol, proporcionando una mezcla de E- y Z-6-cloro-3-(4-cloro-bencilidén)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de un sólido amarillo (rendimiento: 3,3 g, 100%).

Ejemplo 28b

Preparación del intermediario etil éster de ácido E/Z-6-cloro-3-(4-cloro-bencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



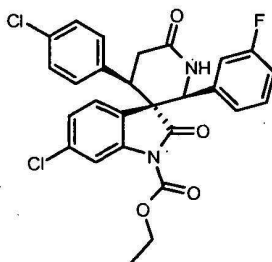
M.W. 362.22

 $C_{18}H_{13}Cl_2NO_3$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 4b, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-(4-clorobencilidén)-1,3-dihidro-indol-2-ona (3,3 g, 11,3 mmoles) con clorofornato de etilo (1,62 ml, 17,0 mmoles) y trietilamina (3,16 ml, 22,6 mmoles) en diclorometano, proporcionando etil éster de ácido E/Z-6-cloro-3-(4-cloro-bencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-2-carboxílico en forma de un sólido amarillo (rendimiento: 3,0 g, 73%).

Ejemplo 28c

Preparación del intermediario etil éster de ácido (2'S,3S,4'R)-6-cloro-4'-(4-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-spiro[indol-3,3'-piperidín]-1-carboxílico



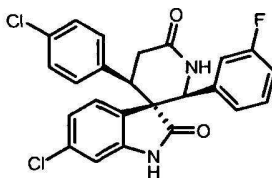
M.W. 527.38

 $C_{27}H_{21}Cl_2FN_2O_4$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 4d, se hizo reaccionar el etil éster de ácido E/Z-6-cloro-3-(4-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico (0,4 g, 1,1 mmoles) preparado en el Ejemplo 28b con 1-(3-fluorofenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (2,6 g, 10,95 mmoles) preparado en el Ejemplo 5a, en tolueno, proporcionando etil éster de ácido (2'R,3S,4'R)-6-cloro-4'-(4-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-spiro[indol-3,3'-piperidín]-1-carboxílico (rendimiento: 0,45 g, 77,6%).

Ejemplo 28d

Preparación del intermediario (2'S,3S,4'R)-6-cloro-4'-(4-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 455.314

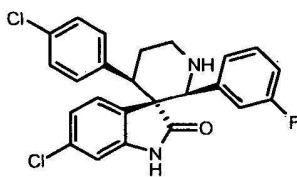
 $C_{24}H_{17}Cl_2FN_2O_2$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 4e, se hizo reaccionar etil éster de ácido (2'S,3S,4'R)-6-

cloro-4'-(4-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-spiro[indol-3,3'-piperidín]-1-carboxílico racémico(0,45 g, 0,85 mmoles) preparado en el Ejemplo 28c con NaOH (69,6 mg, 1,71 mmoles) en metanol, proporcionando (2'S,3S,4'R)-6-cloro-4'-(4-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6(1H)-diona racémica en forma de un sólido amorfo blanco (rendimiento: 0,15 g, 38,5%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₄H₁₇Cl₂FN₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 455,0724; observado: 455,0724.

Ejemplo 28e

Preparación de (2'S,3S,4'R)-6-cloro-4'-(4-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica



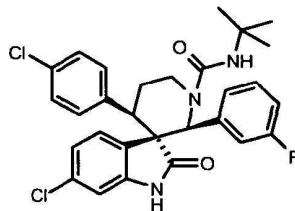
M.W. 441.34 C₂₄H₁₉Cl₂FN₂O

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 6c, se hizo reaccionar (2'S,3S,4'R)-6-cloro-4'-(4-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6(1H)-diona racémica (150 mg, 0,33 mmoles) preparada en el Ejemplo 28d con exceso de NaBH₄ en metanol (3 ml), proporcionando (2'S,3S,4'R)-6-cloro-4'-(4-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 75,9 mg, 52,2 %).

HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₄H₁₉Cl₂FN₂O + H [(M+H)⁺]: 441,0931. Observado: 441,0926.

Ejemplo 29

Preparación de (2'S,3S,4'R)-1'-terc-butilaminocarbonil-6-cloro-4'-(4-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica

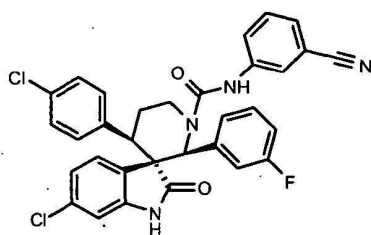


M.W. 540.47 C₂₉H₂₈Cl₂FN₃O₂

A una solución de (2'S,3S,4'R)-6-cloro-4'-(4-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona (30 mg, 0,068 mmoles) preparada en el Ejemplo 28e en diclorometano (10 ml) se añadió 2-isocianato-2-metil-propano (0,2 ml) (Aldrich). Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se eliminó el solvente, proporcionando (2'S,3S,4'R)-1'-terc-butilaminocarbonil-6-cloro-4'-(4-cloro-fenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona en forma de unos polvos blancos (rendimiento: 37,1 mg, 100%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₂₉H₂₈Cl₂FN₃O₂ + H [(M+H)⁺]: 540,1616. Observado: 540,1606.

Ejemplo 30

Preparación de (2'S,3S,4'R)-6-cloro-4'-(4-clorofenil)-1'-(3-ciano-fenilaminocarbonil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica



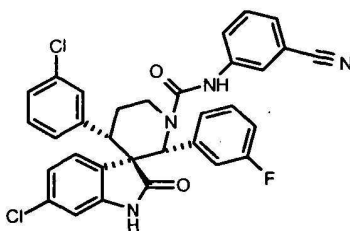
M.W, 585.47 $C_{32}H_{23}Cl_2FN_4O_2$

5 A una solución de (2'S,3S,4'R)-6-cloro-4'-(4-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona (30 mg, 0,068 mmoles) preparada en el Ejemplo 28e en diclorometano (10 ml) se añadió 3-isocianato-benzonitrilo (0,2 ml) (Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se concentró. Se suspendió el residuo en diclorometano (3 ml) y se filtró, proporcionando unos polvos blancos. A continuación, se purificó el filtrado mediante cromatografía, proporcionando (2'S,3S,4'R)-6-cloro-4'-(4-clorofenil)-1'-(3-ciano-fenilaminocarbonil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de unos polvos blancos (rendimiento: 11,9 mg, 29,9%).

10 HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{32}H_{23}Cl_2hFN_4O_2 + H [(M+H)^+]$: 585.1255. Observado: 585.1246.

Ejemplo 31

15 Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-(3-ciano-fenilaminocarbonil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica



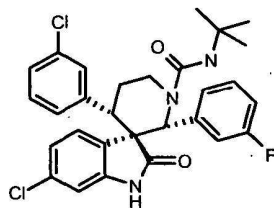
M.W. 585.47 $C_{32}H_{23}Cl_2FN_4O_2$

20 A una solución de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona (30 mg, 0,068 mmoles) preparada en el Ejemplo 5d en diclorometano (10 ml) se añadió 3-isocianato-benzonitrilo (12,7 mg, 0,088 mmoles) (Aldrich) y etildiisopropilamina (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se concentró. Se suspendió el residuo en diclorometano (3 ml) y se filtró, proporcionando unos polvos blancos. A continuación, se purificó el filtrado mediante cromatografía, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-(3-ciano-fenilaminocarbonil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de unos polvos blancos (rendimiento: 16,8 mg, 42,2 %).

25 HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{32}H_{23}Cl_2FN_4O_2 + H [(M+H)^+]$: 585,1255. Observado: 585,1255.

Ejemplo 32

30 Preparación de (2'R,3R,4'S)-1'-terc-butilaminocarbonil-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica

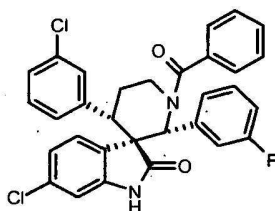


M.W. 540.47 $C_{29}H_{28}Cl_2FN_3O_2$

5 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 29, se hizo reaccionar (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona racémica (30 mg, 0,068 mmoles) preparada en el Ejemplo 5d con 2-isocianato-2-metil-propano (8,7 mg, 0,088 mmoles) (Aldrich) en diclorometano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-1'-terc-butilaminocarbonil-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-fenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 37,1 mg, 100 %). HRMS(ES⁺) m/z calculado para $C_{29}H_{28}Cl_2FN_3O_2 + H [(M+H)^+]$: 540,1616. Observado: 540,1608.

Ejemplo 33

10 Preparación de (2'R,3R,4'S)-1'-benzoil-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-piperidin]-2'(1H)-ona racémica

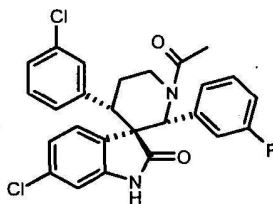


M.W. 545.45 $C_{31}H_{23}Cl_2FN_2O_2$

15 A una solución de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2(1H)-ona (30 mg, 0,068 mmoles) preparada en el Ejemplo 5d y al exceso de etil-diisopropilamina en diclorometano (2,5 ml) se añadió 1 gota de cloruro de benzoilo (Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadieron dos gotas adicionales de cloruro de benzoilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc:Hexano=1:1), proporcionando (2'R,3R,4'S)-1'-benzoil-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2(H)-ona en forma de un sólido amorfo blanco (rendimiento: 26,2 mg, 70,6%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para $C_{31}H_{23}Cl_2FN_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 545,1194. Observado: 545,1182.

Ejemplo 34

25 Preparación de (2'R,3R,4'S)-1'-acetil-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-piperidin]-2'(1H)-ona racémica

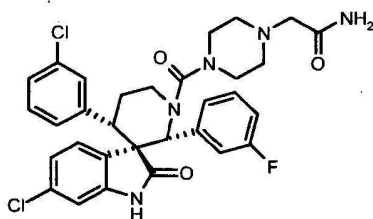


M.W. 483.37 $C_{26}H_{21}Cl_2FN_2O_2$

A una solución de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona (30 mg, 0,068 mmoles) preparada en el Ejemplo 5d y al exceso de etil-diisopropilamina en diclorometano (2,5 ml) se añadió 1 gota de cloruro de acetilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadieron dos gotas adicionales de cloruro de acetilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc:Hexano=1:1), proporcionando (2'R,3R,4'S)-1'-acetil-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(H)-ona en forma de un sólido amorfo blanco (rendimiento: 8,2 mg, 25,0 %). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{26}H_{21}Cl_2FN_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 483,1037. Observado: 483,1041.

10 Ejemplo 35

Preparación de (2'R,3R,4'S)-1'-[4-(aminocarbonilmetil)-piperazín-1-carbonil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica

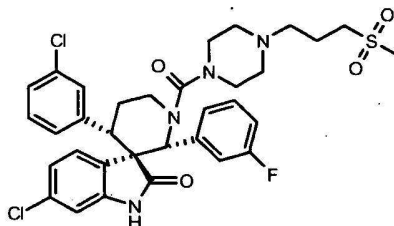


M.W. 610.52 $C_{31}H_{30}Cl_2FN_5O_2$

A una solución de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona (30 mg, 0,068 mmoles) preparada en el Ejemplo 5d y etil-diisopropilamina (0,05 ml) en diclorometano (2,5 ml) a 0°C se añadieron 10 gotas de fosgeno (al 20% en tolueno). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 3 horas. A continuación, se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió 2-piperazín-1-il-acetamida (27,9 mg, 0,10 mmoles) (Matrix Scientific). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el residuo en una columna de fase inversa, proporcionando (2'R,3R,4'S)-1'-[4-(aminocarbonilmetil)-piperazín-1-carbonil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de sal de ácido trifluoroacético blanca (rendimiento: 45,8 mg, 93,1 %). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{31}H_{30}Cl_2FN_5O_2 + H [(M+H)^+]$: 610,1783. Observado: 610,1787.

25 Ejemplo 36

Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-fenil)-1'-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazín-1-carbonil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica

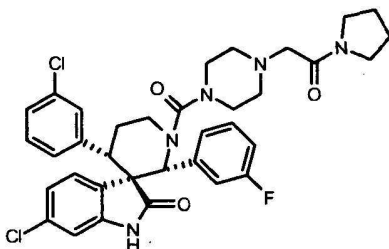


M.W. 673.64 $C_{33}H_{35}Cl_2FN_4O_4S$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 35, se hizo reaccionar (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona (30 mg, 0,068 mmoles) preparada en el Ejemplo 5d, con 10 gotas de fosgeno (al 20% en tolueno), etil-diisopropilamina (0,05 ml) y 1-(3-metanosulfonil-propil)-piperazina (27,9 mg, 0,1 mmoles) en diclorometano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-1'-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazín-1-carbonil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)ona racémica en forma de una sal de ácido trifluoroacético amorfa blanca (rendimiento: 22,3 mg, 41,8%). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{33}H_{35}Cl_2FN_4O_2S + H [(M+H)^+]$: 673,1813; observado: 673,1813.

Ejemplo 37

Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-fenil)-1'-[4-(2-oxo-2-pirrolidín-1-il-etil)-piperazín-1-carbonil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica



M.W. 664.61 $C_{35}H_{36}Cl_2FN_5O_3$

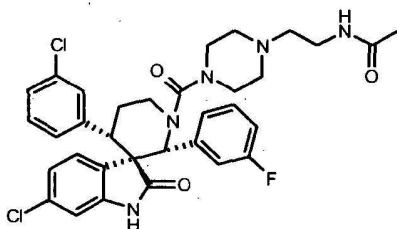
5

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 35, se hizo reaccionar (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona (30 mg, 0,068 mmoles) preparada en el Ejemplo 5d, con 10 gotas de fosgeno (al 20% en tolueno), etil-diisopropilamina (0,05 ml) y 2-piperazín-1-il-1-pirrolidín-1-il-etanona (19,7 mg, 0,1 mmoles) (Aldrich) en diclorometano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-1'-[4-(2-oxo-2-pirrolidín-1-il-etil)-piperazín-1-carbonil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)ona racémica en forma de una sal de ácido trifluoroacético amorfa blanca (rendimiento: 21,8 mg, 39,4%). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{35}H_{36}Cl_2FN_5O_3 + H$ [(M+H) $^+$]: 664,2252; observado: 664,2249.

15

Ejemplo 38

Preparación de (2'R,3R,4'S)-1'-[4-(2-acetilamino-etil)-piperazín-1-carbonil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica



M.W. 638.58 $C_{33}H_{34}Cl_2FN_5O_3$

20

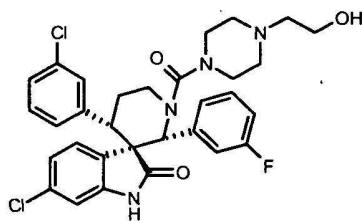
De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 35, se hizo reaccionar (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica (30 mg, 0,068 mmoles) preparada en el Ejemplo 5d, con 10 gotas de fosgeno (al 20% en tolueno), etil-diisopropilamina (0,05 ml) y N-(2-piperazín-1-iletíl)-acetamida (24,9 mg, 0,1 mmoles) en diclorometano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-1'-[4-(2-acetilaminoetil)-piperazín-1-carbonil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de sal de ácido trifluoroacético amorfa blanca (rendimiento: 23,3 mg, 46,1%). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{33}H_{34}Cl_2FN_5O_3 + H$ [(M+H) $^+$]: 638,2096; observado: 638.2092.

25

Ejemplo 39

Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-fenil)-1'-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazín-1-carbonil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica

30

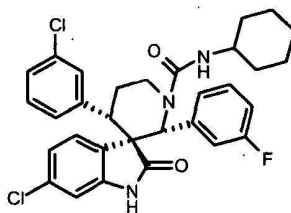


M.W. 597.52 $C_{31}H_{31}Cl_2FN_4O_3$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 35, se hizo reaccionar (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica (30 mg, 0,068 mmoles) preparada en el Ejemplo 5d, con 10 gotas de fosgeno (al 20% en tolueno), etil-diisopropilamina (0,05 ml) y 2-piperazín-1-il-etanol (13,0 mg, 0,1 mmoles) en diclorometano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-1'-[4-(2-hidroxietil)-piperazín-1-carbonil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de sal de ácido trifluoroacético amorfa blanca (rendimiento: 25,2 mg, 52,2%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para $C_{31}H_{31}Cl_2FN_4O_3 + H [(M+H)^+]$: 597,1830; observado: 597.1827.

Ejemplo 40

Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-ciclohexilaminocarbonil-2'-(3-fluorofenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica

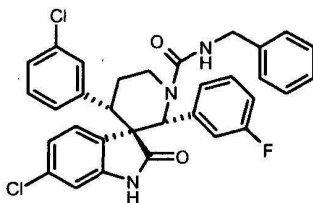


M.W. 566.51 $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_2$

A una solución de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona (30 mg, 0,068 mmoles) preparada en el Ejemplo 5d en diclorometano (3 ml) se añadió isocianato-ciclohexano (11,0 mg, 0,088 mmoles) (Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó el solvente y se cristalizó el residuo a partir de acetato de etilo/hexano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-ciclohexilaminocarbonil-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona en forma de un sólido amorfo blanco (rendimiento: 22,7 mg, 57,7%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_2 + H [(M+H)^+]$: 566,1112. Observado: 566,1773.

Ejemplo 41

Preparación de (2'R,3R,4'S)-1'-bencilaminocarbonil-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica

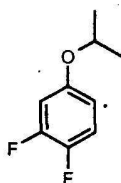


M.W. 574.49 $C_{32}H_{26}Cl_2FN_3O_2$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 40, se hizo reaccionar (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-ona racémica (25 mg, 0,057 mmoles) preparada en el Ejemplo 5d con isocianato-metilbenceno (11,7 mg, 0,088 mmoles) en diclorometano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-1'-bencilaminocarbonil-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-fenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica (rendimiento: 11,5 mg, 35,3%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para C₃₂H₂₆Cl₂FN₃O₂ + H [(M+H)⁺]: 574,1459; observado: 574,1452.

Ejemplo 42a

Preparación del intermediario 1,2-difluoro-4-isopropoxi-benceno



M.W. 172.18 C₉H₁₀F₂O

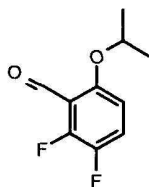
10

A una solución de 3,4-difluoro-fenol (5 g, 38,4 mmoles) en acetona (50 ml) se añadió carbonato potásico (54 g, 38,4 mmoles) y 2-yodopropano. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 24 horas. Se enfrió el crudo y se filtró a través de un filtro corto de Celite. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía (EtOAc:Hexanos=1:9), proporcionando 1,2-difluoro-4-isopropoxi-benceno en forma de aceite incoloro (rendimiento: 6,12 g, 92,3%).

15

Ejemplo 42b

Preparación del intermediario 2,3-difluoro-6-isopropoxi-benzaldehído



M.W. 200.19 C₁₀H₁₀F₂O₂

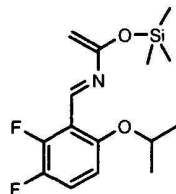
20

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 22a, se hizo reaccionar 1,2-difluoro-4-isopropoxibenceno (5,77 g, 33,5 mmoles) preparado en el Ejemplo 42a, con diisopropilamina de litio (20,5 ml, 1:8 M en THF, 36,9 mmoles), N,N-dimetil-formamida (3,11 ml, 40,2 mmoles) y se refresco con ácido acético (8,0 g, 134 mmoles) en tetrahidrofurano, proporcionando 2,3-difluoro-6-isopropoxi-benzaldehído en forma de un cristal blanco (rendimiento: 6,02 g, 89,9%).

25

Ejemplo 42c

Preparación del intermediario 1-(2,3-difluoro)-6-isopropoxi-fenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



M.W. 313.42 C₁₅H₂₁F₂NO₂Si

30

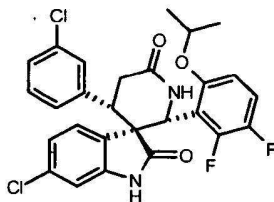
De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó 2,3-difluoro-6-isopropoxibenzaldehído (2,0 g, 10 mmoles) preparado en el Ejemplo 42b, como materia prima en lugar de 3-cloro-benzaldehído, para la reacción con

1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,4 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13 mmoles), proporcionando 1-(2,3-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en forma de un aceite amarillo, y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

5

Ejemplo 42d

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 531.39

 $C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3$

10

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 15c, se hizo reaccionar terc-butiléster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico (0,4 g, 1,02 mmoles) con 1-(2,3-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (2,5 g, 7,98 mmoles) preparado en el Ejemplo 42c, en tolueno, y después con ácido trifluoroacético (10 ml) en diclorometano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de un sólido blanco (0,41 g, 75,9%).

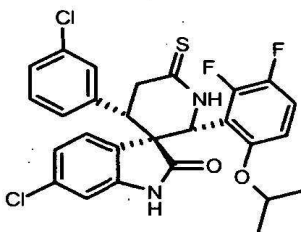
15

HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3 + H [(M+H)^+]$: 531,1049. Observado: 531,1049.

Ejemplo 42e

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica

20



M.W. 547.46

 $C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2S$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 37, se hizo reaccionar (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropoxifenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (0,45 g, 0,85 mmoles) preparada en el Ejemplo 42d con 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (0,6 g, 1,8 mmoles) en tolueno, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6'-tioxo[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica (rendimiento: 0,36 g, 78,3%).

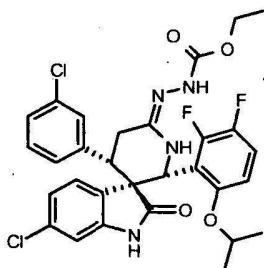
25

HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2S + H [(M+H)^+]$: 547,0820. Observado: 547,0821.

Ejemplo 42f

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-2,3-dihidro-2-oxospiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-6-ilén]hidrazina de etil éster de ácido carboxílico racémica.

30



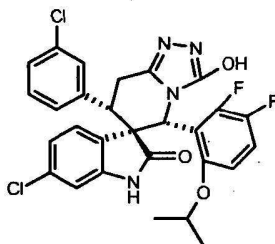
M.W. 617.48

 $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_4$

- 5 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 20b, se hizo reaccionar (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-6'-tioxo-spiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2(1H)-ona (0,30 g, 0,55 mmoles) preparada en el Ejemplo 42d, con carbazato de etilo (0,3 g, 2,97 mmoles), acetato mercúrico (0,30 g, 0,95 mmoles) y trietilamina (0,1 g, 0,99 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-2,3-dihidro-2-oxospiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-6-ilén]hidrazina de etil éster de ácido carboxílico racémico en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,25 g, 73,5 %). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_4 + H [(M+H)^+]$: 617,1529. Observado: 617,1523.

10 Ejemplo 42g

Preparación de (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(2,3-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-3'-hidroxispiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazol[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica



M.W. 571.41

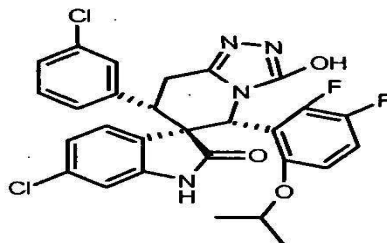
 $C_{28}H_{22}Cl_2F_2N_4O_3$

- 15 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 20c, se calentó (2'R,3R,4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-2,3-dihidro-2-oxo-spiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-6-ilén]hidrazina de etil éster de ácido carboxílico (0,21 g, 0,34 mmoles) preparada en el Ejemplo 42f, se calentó en tolueno (20 ml), proporcionando (5'R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(2,3-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-3'-hidroxispiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazol[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,13 g, 68,4%).
- 20 HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{28}H_{22}Cl_2F_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$: 571,1110. Observado: 571,1107.

Ejemplo 42h

Preparación de (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(2,3-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-3'-hidroxispiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazol[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona quiral

25



M.W. 571.41

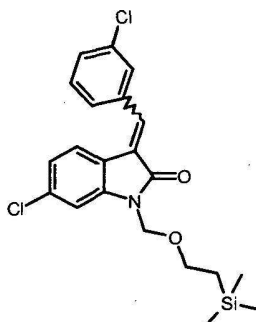
 $C_{28}H_{22}Cl_2F_2N_4O_3$

5 La separación de los dos enantiómeros de (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(2,3-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-5',8'-tetrahidro-3'-hidroxi-spiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazol[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona (30 mg) preparada en el Ejemplo 42g, se llevó a cabo mediante SFC quiral, proporcionando (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(2,3-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-3'-hidroxi-spiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazol[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona quiral en forma de un sólido blanco (12 mg, 40%) (RO5167429-000) y (5'S,3S,7'R)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(2,3-difluoro-6-isopropoxi-fenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-3'-hidroxi-spiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazol[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona quiral en forma de un sólido blanco (5 mg, 17%) (RO5167428-000).

10

Ejemplo 43a

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilidén)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



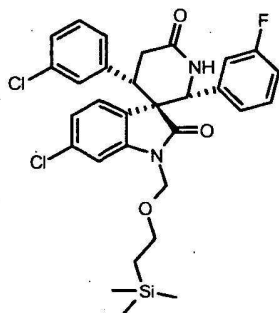
M.W. 420.41

 $C_{21}H_{23}Cl_2NO_2Si$

15 A una solución de E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilidén)-1,3-dihidro-indol-2-ona preparada en el Ejemplo 4a (2,3 g, 7,9 mmoles) en N,N-dimetil-formamida (20 ml) a 0°C se añadió NaH (al 60% en aceite mineral) (0,32 g, 7,9 mmoles) (Aldrich), seguido de la adición gota a gota de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,32 g, 7,9 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 horas, después se vertió en agua helada. Se extrajo dos veces el crudo con acetato de etilo. La capa orgánica agrupada se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el
20 solvente, y el residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc:hexanos=1:5), proporcionando E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilidén)-1(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de aceite amarillo (rendimiento: 3,0 g, 90%).

Ejemplo 43b

25 Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-2,6'-dihidro-2,6'-dioxo-spiro[indol-3,3'-piperidín]-1'-metoxietil trimetilsilano



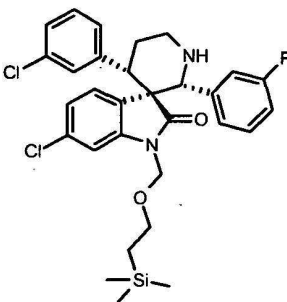
M.W. 585.58

 $C_{30}H_{31}Cl_2FN_2O_3Si$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 4d, se hizo reaccionar ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,0 g, 2,38 mmoles) preparado en el Ejemplo 43a con 1-(3-fluorofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno preparado en el Ejemplo 15a en tolueno (60 ml), proporcionando ácido (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-spiro[indol-3,3'-piperidín]-1-met-oxietil-trimetilsilano en forma de un aceite (rendimiento: 1,06 g, 75%).

Ejemplo 43c

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-1'-metoxietil trimetilsilano



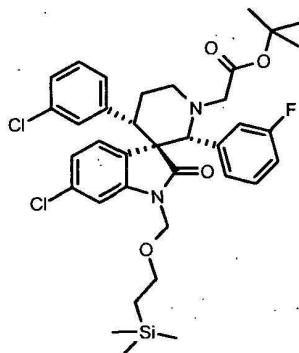
M.W. 571.60

 $C_{30}H_{33}Cl_2FN_2O_2Si$

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-spiro[indol-3,3'-piperidín]-1-metoxietil-trimetilsilano (0,50 g, 0,85 mmoles) preparado en el Ejemplo 43b, con exceso de $NaBH_4$ en metanol (40 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-1-metoxietil-trimetilsilano (rendimiento: 78,0 mg, 16,0%).

Ejemplo 43d

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-1'-[(terc-butoxicarbonil)metil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-1'-metoxietil trimetilsilano



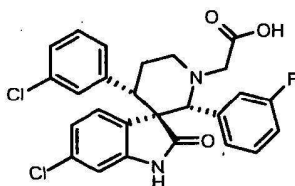
M.W. 685.75

 $C_{36}H_{43}Cl_2FN_2O_4Si$

5 A una solución de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-1'-metoxietil-trimetilsilano (72 mg, 0,126 mmoles) preparado en el Ejemplo 43 en N,N-dimetil-formamida (10 ml) a temperatura ambiente se añadió terc-butil éster de ácido bromoacético (0,08 g, 0,41 mmoles) y carbonato de cesio (0,3 g, 0,92 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante 2 horas, después se vertió en solución acuosa saturada de NH_4Cl . Se extrajo dos veces la mezcla con acetato de etilo. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía, proporcionando (2'R,3R,4'S)-1'-[(terc-butoxicarbonil)metil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[indol-3,3'-piperidín]-1'-metoxietil-trimetilsilano (rendimiento: 64,0 mg, 74,1%).

Ejemplo 43e

Preparación de (2'R,3R,4'S)-1'-hidroxicarbonilmetil-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica



M.W. 499.37

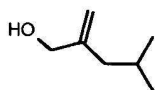
 $C_{26}H_{21}Cl_2FN_2O_3$

15
20 A una solución de (2'R,3R,4'S)-1'-[(terc-butoxicarbonil)metil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro[indol-3,3'-piperidín]-1'-metoxietil-trimetilsilano (50 mg, 0,073 mmoles) preparado en el Ejemplo 43d en diclorometano (0,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua, solución hipersalina y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (0,5 ml) y se trató con N,N'-diisopropiletil-amina (0,5 ml) y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución 4 N de NaOH. La capa acuosa se separó y se acidificó con solución 6 N de HCl, después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se agrupó, se secó y se concentró, proporcionando (2'R,3R,4'S)-1'-carboximetil-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-spiro-[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica (rendimiento: 22,5 mg, 61,8%).

25 HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{26}H_{21}Cl_2FN_2O_3 + H [(M+H)^+]$: 499,0986; observado: 499,0982

Ejemplo 44a

Preparación del intermediario 4-metil-2-metilén-pentan-1-ol

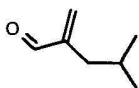
M.W. 114.19 C₇H₁₄O

5 A una solución de alcohol propargílico (14 g, 0,25 moles) (Aldrich) y CuI (40 g, 0,25 moles) (Aldrich) en éter a 0°C se añadió solución de cloruro de isopropilmagnesio (2 M, 375 ml, 0,75 moles) en tetrahidrofurano gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se refrescó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, y se extrajo con éter dos veces. Las capas orgánicas se agruparon, se lavaron con agua, solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc:Hexano=1:8), proporcionando 4-metil-2-metilén-pentán-1-ol en forma de aceite incoloro (rendimiento: 27 g, 95%). Se ha informado de una transformación similar en Duboudin J.G., Jousseume B., J. Organometallic Chem. 168(1):1-11, 1979, y J. Organometallic Chem. 91(1):C1-C3, 1975.

10

Ejemplo 44b

Preparación del intermediario 4-metil-2-metilén-pentanal

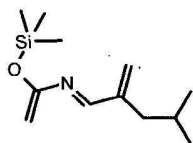
M.W. 112.17 C₇H₁₂O

15 A una solución de cloruro de oxalilo (32,5 g, 255 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (200 ml) a -78°C se añadió una solución de dimetilsulfóxido (36 ml, 510 mmoles) en diclorometano (40 ml) gota a gota. Tras 5 minutos, se añadió gota a gota la solución de 4-metil-2-metilén-pentán-1-ol (26,5 g, 230 mmoles) preparada en el Ejemplo 44a en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 15 minutos. Se añadió trietilamina (110 ml, 950 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió agua, y se separó la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo con éter. Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con solución de HCl al 10%, NaHCO₃ saturado, solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron, proporcionando 4-metil-2-metilén-pentanal crudo en forma de un aceite amarillo (rendimiento: 21 g, 77%).

20

Ejemplo 44c

Preparación del intermediario 1-(3-metil-1-metilén-butil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno

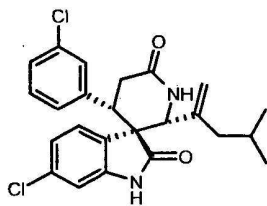
M.W. 225.41 C₁₂H₂₃NOSi

30 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 1b, se utilizó 4-metil-2-metilén-pentanal preparado en el Ejemplo 44b (11 g, 100 mmoles) como materia prima en lugar de 3-cloro-benzaldehído para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (16 g, 100 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 40 ml, 100 mmoles), cloruro de trimetilsililo (11 g, 100 mmoles), trietilamina (13,6 g, 14 mmoles) y cloruro de acetilo (10,2 g, 14 mmoles), proporcionando 1-(3-metil-1-metilén-butil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 44d

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metil-1-metilén-butil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica

35

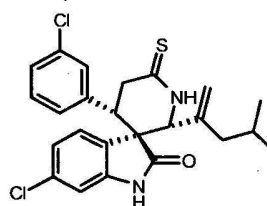


M.W. 443.38 $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$

- 5 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 15b, se hizo reaccionar terc-butiléster de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilidén)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-e-1-carboxílico (2 g, 5 mmoles) con 1-(3-metil-1-metilén-butil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (21 g, 93 mmoles) preparado en el Ejemplo 44c, en tolueno, y después con ácido trifluoroacético (20 ml) en diclorometano, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metil-1-metilén-butil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de un sólido blanco (1,3 g, 59%). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 443,1288. Observado: 443,1285

Ejemplo 44e

- 10 Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metilén-butil)-6'-tioxo-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica



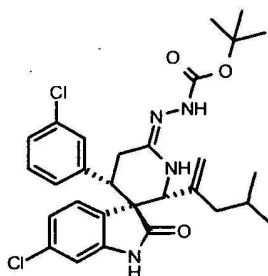
M.W. 459.44 $C_{24}H_{24}Cl_2N_2OS$

- 15 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 2c, se hizo reaccionar (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metilén-butil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2,6'(1H)-diona racémica (1,4 g, 3,1 mmoles) preparada en el Ejemplo 44d con 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (1,7 g, 4,25 mmoles) en tolueno, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metilén-butil)-6'-tioxo-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanquecino (rendimiento: 1,2 g, 84%). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{24}H_{24}Cl_2N_2OS + H [(M+H)^+]$: 459,1059. Observado: 459,1055.

20

Ejemplo 44f

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metilén-butil)-2,3-dihidro-2-oxospiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-6-ilén]hidrazina de terc-butil éster de ácido carboxílico.



M.W. 557.53 $C_{29}H_{34}Cl_2N_4O_3$

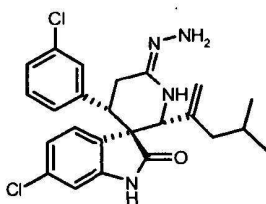
25

De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 20b, se hizo reaccionar (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-

5 clorofenil)-2'-(1-metilén-butil)-6'-tioxo-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona (0,7 g, 1,5 mmoles) preparada en el Ejemplo 44e con carbazato de terc-butilo (1,4 g, 11 mmoles), acetato mercúrico (0,5 g, 1,6 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml), proporcionando (2'R,3R,4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metilén-butil)-2,3-dihidro-2-oxospiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-6-ilén]hidrazina de etil éster de ácido carboxílico racémico en forma de un sólido blanquecino (rendimiento: 0,8 g, 96%).

Ejemplo 44g

Preparación del intermediario (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)6'-hidrazono-2'-[1metilén-butil]-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2'(1H)-ona racémica



M.W. 457.41

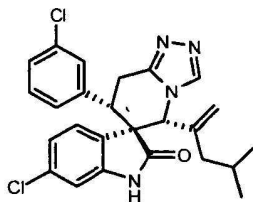
$C_{24}H_{26}Cl_2N_4O$

10

15 Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución de (2'R,3R,4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metilén-butil)-2,3-dihidro-2-oxospiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-6-ilén]hidrazina de terc-butil éster de ácido carboxílico (0,6 g, 1,1 mmoles) preparada en el Ejemplo 44f en diclorometano (20 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el solvente. A este residuo se añadió solución saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con acetato de etilo. Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre $MgSO_4$ y al vacío durante la noche, proporcionando (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-6'-hidrazono-2'-(1-metilén-butil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica cruda en forma de una goma amarilla (rendimiento: 0,5 g, 100%).

20 Ejemplo 44h

Preparación de (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(1-metilén-butil)-5',6',7',8'-tetrahidro-spiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazol[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica



M.W. 467.40

$C_{25}H_{24}Cl_2N_4O$

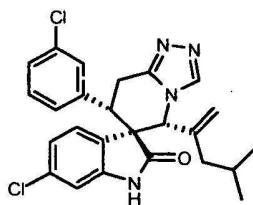
25 Se sometió a reflujo en ácido fórmico (20 ml, al 85%, Aldrich) durante 1,5 horas la (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-6'-hidrazono-2'-(1-metilén-butil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica (0,2 g, 0,43 mmoles) preparada en el Ejemplo 44 g. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. A este residuo se añadió solución saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con acetato de etilo-metanol (9:1) dos veces. Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre $MgSO_4$ y se purificaron mediante cromatografía de columna (EtOAc: MeOH=10:1), proporcionando la (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(1-metilén-butil)-5',6',7',8'-tetrahidro-spiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazol[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica deseada en forma de un sólido blanco (rendimiento: 0,15 g, 75%). HRMS(ES^+) m/z calculado para $C_{25}H_{24}Cl_2N_4O + H [(M+H)^+]$: 467,1400. Observado: 467,1397.

30

Ejemplo 44i

35 Preparación de (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(1-metilén-butil)-5',6',7',8'-tetrahidro-spiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazol[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona quiral

35



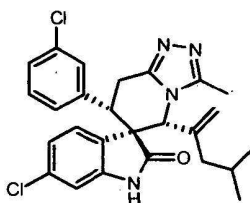
M.W. 467.40

 $C_{25}H_{24}Cl_2N_4O$

5 La separación de los dos enantiómeros de la (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(1-metilén-butil)-5',6',7',8'-tetrahidro-spiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica (85 mg) preparada en el Ejemplo 44h se llevó a cabo mediante SFC quiral, proporcionando (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(1-metilén-butil)-5',6',7',8'-tetrahidro-spiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona quiral en forma de un sólido blanco (31 mg, 37%) (RO5170646-000) y (5'S,3S,7'R)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(1-metilén-butil)-5',6',7',8'-terc-anhidro-spiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona quiral en forma de un sólido blanco (30 mg, 35%).

10 Ejemplo 45

Preparación de (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-3'-metil-5'-(1-metilén-butil)-5',6',7',8'-tetrahidro-spiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica



M.W. 481.43

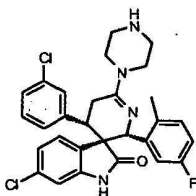
 $C_{26}H_{26}Cl_2N_4O$

15 De una manera similar a la del método descrito en el Ejemplo 44i, se sometió a reflujo (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-6'-hidrazono-2'-(1-metilén-butil)-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica (0,16 g, 0,35 mmoles) preparada en el Ejemplo 44h en ácido acético glacial (10 ml) durante 3 horas, proporcionando (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-3'-metil-5'-(1-metilén-butil)-5',6',7',8'-tetrahidro-spiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica en forma de un sólido blanco (rendimiento: 29 mg, 17%). HRMS(ES⁺) m/z calculado para $C_{26}H_{26}Cl_2N_4O + H$ [(M+H)⁺]: 481.1557. Observado: 481.1554.

20

Ejemplo 46

Preparación de (2'R,3R,7'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-(1,4-piperazinil)-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín-2-ona racémica



M.W. 390.87

 $C_{23}H_{17}ClN_2O_2$

25

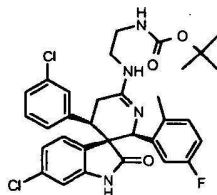
A una solución bajo agitación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-6'-tioxo-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica (48,1 mg, 0,1 mmoles) preparada en el Ejemplo 21a en THF (3 ml), se añadió $HgCl_2$ (Aldrich, 100 mg) y piperazina (Aldrich, 25 mg, 0,30 mmoles) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el filtrado y se cromatografió el residuo (30 minutos,

amonio 2 M al 5% en metanol/EtOAc) en un aparato ISCO, proporcionando un sólido blanquecino (rendimiento: 24 mg, 45%).

MS m/z(M+H)⁺: 537

5 Ejemplo 47

Preparación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-[4-[1,1-dimetil-etoxi-carbonil]amino]etilamino-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona racémica



M.W. 611.55

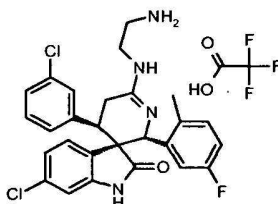
C₃₂H₃₃Cl₂FN₄O₂

- 10 A una solución bajo agitación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-6'-tioxo-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona (96,2 mg, 0,2 mmoles) racémica preparada en el Ejemplo 21a en THF (6 ml), se añadió HgCl (Aldrich, 82 mg, 0,3 mmoles) y terc-butil éster de ácido (2-amino-etil)-carbámico (Aldrich, 48 mg, 0,30 mmoles) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el filtrado y se cromatógrafió el residuo (30 minutos, amonio al 5% en metanol/EtOAc) en un aparato ISCO, proporcionando un sólido blanquecino. 52 mg, 50 %.

MS m/z(M+H)⁺: 611

Ejemplo 48

Preparación de (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-[4-amino]-etilamino-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona racémica, ácido trifluoroacético



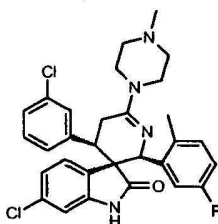
M.W. 511.43

C₂₇H₂₅Cl₂FN₄O

- 25 Se disolvió (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-[4-[1,1-dimetil-etoxi-carbonil]amino]etilamino-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona racémica preparada en el Ejemplo 47 se disolvió en 1,5 ml de TFA al 30%/CH₂Cl₂ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y se liofilizó el residuo, proporcionando un sólido blanquecino. 44 mg. MS m/z(M+H)⁺: 511

Ejemplo 49

Preparación de (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-[4-metil-1-piperazinil]-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona racémica



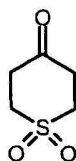
M.W. 551.50

C₃₀H₂₉Cl₂FN₄O

30

5 A una solución bajo agitación de (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-6'-tioxo-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica (48,4 mg, 0,1 mmoles) preparada en el Ejemplo 21a en THF (3 ml), se añadió HgCl₂ (Aldrich, 82 mg, 0,3 mmoles) y N-metil-piperazina (Aldrich, 29,4 mg, 0,30 mmoles) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el filtrado y se cromatógrafió el residuo (30 minutos, amonio 2 M al 5% en metanol/EtOAc) en un aparato ISCO, proporcionando un sólido blanquecino. 22 mg, 40%).
MS m/z(M+H)⁺: 551

10 **Ejemplo 50a**
Preparación del intermediario 1,1-dioxo-tetrahidro-tiopirán-4-ona

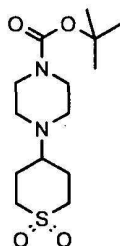


M.W. 148.18

C₅H₈O₃S

15 A una solución bajo agitación de tetrahidrotiopirán-4-ona (Aldrich, 5,30 g, 43,1 mmoles) en 50 ml de EtOAc se añadió gota a gota ácido peracético al 32% (24 g, 110 mmoles) a una velocidad que evitase el reflujo. Tras la adición, se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se filtró el sólido, proporcionando un sólido blanco, 5,69 g, 89%.

Ejemplo 50b
Preparación del intermediario terc-butil éster de ácido 4-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopirán-4-il)-piperazín-1-carboxílico

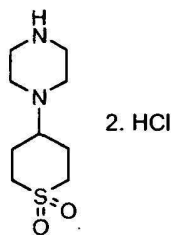


M.W. 318.44

C₁₄H₂₆N₂O₄S

20 Se disolvió tetrahidro-4H-tiopirán-4-ona (6 g, 40,5 mmoles) en 1,2-dicloroetano (250 ml) con ayuda de calentamiento. Al retornar la temperatura a la temperatura ambiente, se añadieron 1-Boc-piperazina (Aldrich, 7,62 g, 41 mmoles), triacetoxiborohidruro sódico (Aldrich, 17,01, 56,7 mmoles), seguido de ácido acético glacial (2,4 g, 41 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se refrescó la reacción con agua y se dividió la
25 mezcla. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con 1,2-dicloroetano (3x20 ml). Se agruparon los extractos con la parte orgánica y se secó la solución sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando un sólido blanco. Se purificó el sólido blanco en un aparato ISCO, eluyendo con 2% a 7% de MeOH/EtOAc en un periodo de 30 minutos, proporcionando un sólido blanco. Rendimiento: 9,3 g, 69%.
30 MS m/z(M+H)⁺: 319

Ejemplo 50c
Preparación del intermediario 1-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopirán-4-il)-piperazina



2. HCl

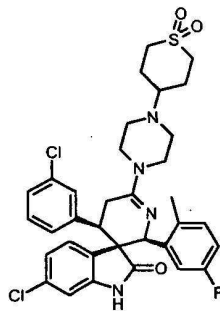
M.W. 218.32

 $C_9H_{18}N_2O_2S$

5 A una solución bajo agitación de terc-butil éster de ácido 4-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopirán-4-il)-piperazín-1-carboxílico (8,02 g, 25 mmoles) en metanol a 45°C (150 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (100 mmoles, 25 ml). La mezcla se agitó a 45°C durante 7 horas hasta que la TLC (metanol al 5% en EtOAc) había indicado que se había completado la reacción. Se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando un sólido blanco. 7,24 g, 99,5%). MS m/z(M+H)⁺: 218

Ejemplo 50d

10 Preparación de (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-[[tetrahidro-1,1-dióxido-2H-tiopirán-4-il]piperazinil-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona racémica



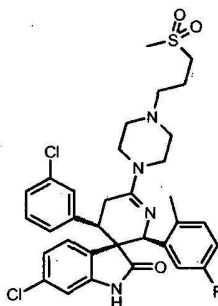
M.W. 669.65

 $C_{34}H_{35}Cl_2FN_4O_3S$

15 A una solución bajo agitación de (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-6'-tioxo-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica (48,4 mg, 0,1 mmoles) preparada en el Ejemplo 21a en THF (4 ml), se añadió HgCl₂ (Aldrich, 105 mg, 0,38 mmoles) y 1-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopirán-4-il)-piperazina (Ejemplo 243c, 44 mg, 0,15 mmoles) y trietilamina (45 mg, 0,45 mmoles) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el filtrado y se cromatografió el residuo (30 minutos, amonio al 5% en metanol/EtOAc) en un aparato ISCO, proporcionando un sólido blanquecino. 21 mg, 40%).

MS m/z(M+H)⁺: 660 Ejemplo 51

20 Preparación de (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-[4-(3-metilsulfonil)propil]piperazinil-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona racémica



M.W. 657.64

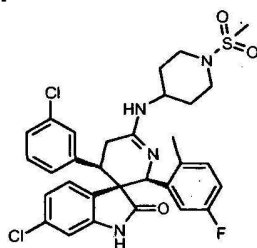
 $C_{33}H_{35}Cl_2FN_4O_3S$

A una solución bajo agitación de (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-6'-tioxo-spiro[3H-indol-3,3'-

piperidín]-2(1H)-ona racémica (48,4 mg, 0,1 mmoles) preparada en el Ejemplo 21a en THF (4 ml), se añadió HgCl₂ (Aldrich, 91 mg, 0,33 mmoles) y 1-(3-metanosulfonyl-propil)-piperazina (patente US n° 23289, 36,4 mg, 0,15 mmoles) y trietilamina (31 mg, 0,30 mmoles) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el filtrado y se cromatógrafió el residuo (30 minutos, amonio al 5% en metanol/EtOAc) en un aparato ISCO, proporcionando un sólido blanquecino. 14 mg, 21%). MS m/z(M+H)⁺: 657

Ejemplo 52

Preparación de (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-[1-metilsulfonyl-4-piperidinil]amino-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona racémica



M.W. 629.59

C₃₁H₃₁Cl₂FN₄O₃S

A una solución bajo agitación de (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-6'-tioxo-spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica (48,4 mg, 0,1 mmoles) preparada en el Ejemplo 21a en THF (4 ml), se añadió HgCl₂ (Aldrich, 35 mg, 0,12 mmoles) y 1-metanosulfonyl-piperidín-4-ilamina (patente WO n° 2003/097048, 87,6 mg, 0,15 mmoles) y trietilamina (41 mg, 0,40 mmoles) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el filtrado y se cromatógrafió el residuo (30 minutos, amonio al 5% en metanol/EtOAc) en un aparato ISCO, proporcionando un sólido blanquecino. 8 mg, 13%). MS m/z(M+H)⁺: 630

Ejemplo 53

Ensayo de actividad in vitro

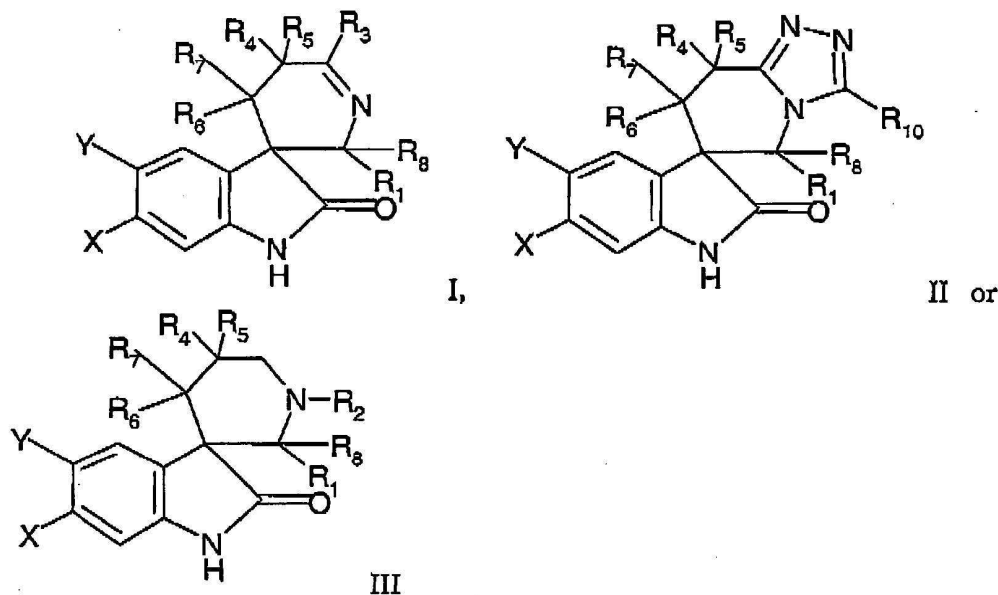
Se midió la capacidad de los compuestos de inhibir la interacción entre las proteínas p53 y MDM2 mediante un ensayo HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo) en el que MDM2 etiquetada con GST recombinante se une a un péptido que es similar a la región de interacción con MDM2 de p53 (Lane et al.). La unión de proteína GST-MDM2 y el péptido p53 (biotinilado en su extremo N-terminal) se detecta mediante FRET (transferencia energética por resonancia fluorescente) entre anticuerpo anti-GST marcado con europio (Eu) y alofocianina conjugada con estreptavidina (APC).

El ensayo se llevó a cabo en placas negras de 384 pocillos de fondo plano (Costar) en un volumen total de 40 µl que contenían: péptido biotinilado 90 nM, GST-MDM2 160 ng/ml, estreptavidina-APC 20 nM (PerkinElmerWallac), anticuerpo anti-GST marcado con Eu 2 nM (PerkinElmerWallac), albúmina de suero bovino al 0,2% (BSA), ditiotritol (DTT) 1 mM y tampón de solución salina tris-borato (TBS) 20 mM de la manera siguiente: se añadieron 10 µl de GST-MDM2 (640 ng/ml de solución de trabajo) en tampón de reacción a cada pocillo. Se añadieron 10 µl de compuestos diluidos (dilución 1:5 en tampón de reacción) a cada pocillo y se mezcló mediante agitación. Se añadieron 20 µl de péptido p53 biotinilado (solución de trabajo 180 nM) en tampón de reacción a cada pocillo y se mezclaron en un agitador. Se incubaron a 37°C durante 1 hora. Se añadieron 20 µl de estreptavidina-APC y mezcla de anticuerpos Eu-anti-GST (solución de trabajo de Eu-anti-GST 6 nM y estreptavidina-APC 60 nM) en tampón TBS con BSA al 0,2%, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se leyó utilizando un lector de placas con capacidad de TRF a longitudes de onda de 665 y 615 nm (Victor 5, PerkinElmerWallac). Si no se indica lo contrario, los reactivos se obtuvieron de Sigma Chemical Co. Las IC₅₀s que mostraban la actividad biológica de la presente invención mostraban actividades inferiores a aproximadamente 10 pM. Algunos valores representativos son:

n° de Ejemplo	IC ₅₀ (µM) BSA al 0,2%
8c	5,2123
11c	6,9498
16c	2,3103
44h	1,0308

REIVINDICACIONES

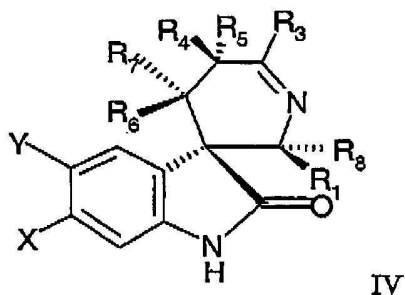
1. Compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste de:



5 en la que:

X se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, etinilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi y vinilo, Y es hidrógeno o flúor, R_4 y R_5 se seleccionan de entre el grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 , uno de entre R_1 y R_8 se selecciona de entre: el grupo que consiste de alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, alqueno C_2-C_6 , alqueno C_2-C_6 sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido, y el otro es hidrógeno, uno de entre R_6 y R_7 se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, alqueno C_2-C_6 , alqueno C_2-C_6 sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido, y el otro es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o ciano, R_2 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, $C(=O)R_9$, $C(=O)NHR_9$, $C(=O)R_9R_9$ y $C(=O)OR_9$, R_3 se selecciona de entre el grupo que consiste de NHR_9 , SR_9 y NR_9R_9 , R_9 se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, R_9 se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 sustituido, y en el caso de R_9 y R_9 , pueden unirse independientemente para formar una estructura cíclica seleccionada de entre heterociclo o heterociclo sustituido y R_{10} se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo y alquilo C_1-C_6 , y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que, arilo es un radical hidrocarburo carbocíclico monovalente, monocíclico o bicíclico, aromático; heteroarilo es un sistema de anillos heterocíclicos aromáticos que contiene hasta dos anillos; y heterociclo es un hidrocarburo aromático o no aromático, monocíclico o bicíclico, sustituido o no sustituido de 5 a 8 elementos, en el que se sustituyen 1 a 3 átomos de carbono por un heteroátomo seleccionado de entre un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

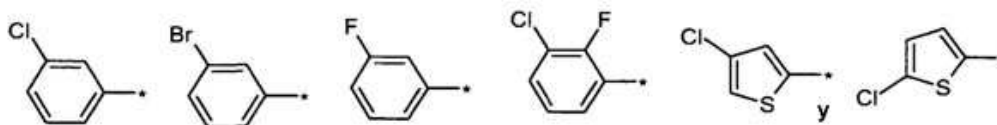
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es un compuesto de fórmula:



en la que:

X es Cl o Br, Y es hidrógeno, R₁ es hidrógeno, R₄ y R₅ son ambos hidrógenos, R₆ es hidrógeno, R₇ es un fenilo sustituido o heteroarilo sustituido seleccionado de entre el grupo que consiste de:

5

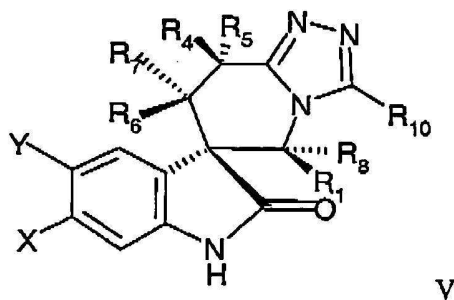


R₈ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alquenilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, y cicloalquenilo sustituido, R₃ se selecciona de entre el grupo que consiste de NHR₉ y NR₉R₉, R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido y, en el caso de R₉ y R₉, pueden unirse independientemente para formar una estructura cíclica seleccionada de entre heterociclo o heterociclo sustituido y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

15

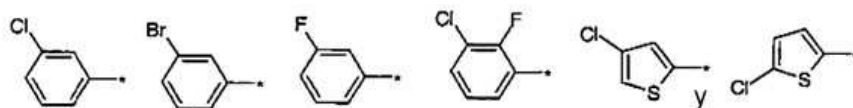
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es un compuesto de fórmula:



en la que:

X es Cl o Br, Y es hidrógeno, R₁ es hidrógeno, R₄ y R₅ son ambos hidrógeno, R₆ es hidrógeno, R₇ es un fenilo sustituido o heteroarilo sustituido seleccionado de entre el grupo que consiste de:

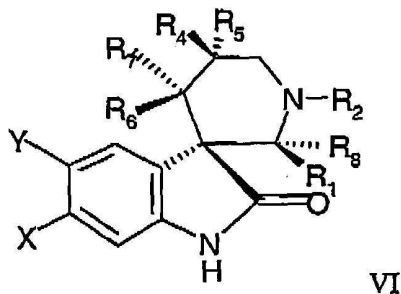
20



R₈ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alquenilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido, R₁₀ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo y metilo y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25

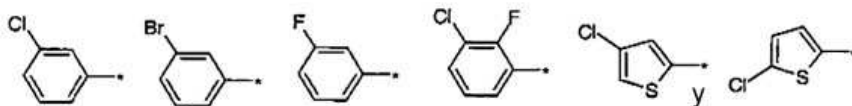
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es un compuesto de fórmula:



en la que:

X es Cl o Br

5 Y es hidrógeno, R₁ es hidrógeno, R₄ y R₅ son ambos hidrógeno, R₆ es hidrógeno, R₇ es un fenilo sustituido o heteroarilo sustituido seleccionado de entre el grupo que consiste

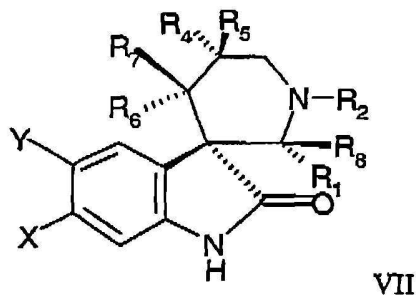


de:

10 R₈ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquilo sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido, R₂ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, C(=O)R₉, C(=O)NHR₉, C(=O)NR₉R₉ y C(=O)OR₉

15 R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido, y en el caso de R₉ y R₉, pueden unirse independientemente para formar una estructura cíclica seleccionada de entre heterociclo y heterociclo sustituido y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es un compuesto de fórmula:



20 en la que:

X es Cl o Br,

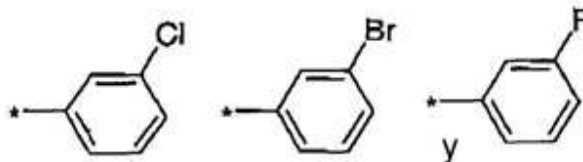
Y es hidrógeno,

R₁ es hidrógeno,

25 R₄ y R₅ son ambos hidrógenos,

R₆ es hidrógeno,

R₈ es un fenilo sustituido seleccionado de entre el grupo que consiste de:



y
R₇ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, sustituido.

5

6. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste de:

(2'S,3S,4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(2,2-dimetilpropil) spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

10

(2'S,3R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-2',3',4',5'-tetrahidro-4'-isopropil-6'-(metiltio) spiro[3H-indol-3,3'-piridín]-2(1H)-ona racémica,

(2'S,3S,4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-etil spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metilfenil) spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

15

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil) spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

(2'S,3S,4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-fenil spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

(2'R,3R,4'S, 5'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5'-metil-2'-(2-metilfenil) spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

20

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metoxifenil) spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-cyanofenil) spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica y

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-dimetilfenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica.

7. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste de:

25

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(trifluorometil)-fenil]spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

(2'S,3R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2',3',4',5'-tetrahidro-6'-(metiltio)-2'-[2-(trifluorometil)-fenil]spiro[3H-indol-3,3'-piridín]-2(1H)-ona racémica,

30

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil]spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,4-difluorofenil) spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metoxifenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-naftalenil) spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

35

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-piridinil) spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3,4-difluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica y
(5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(3,4-difluorofenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-3'-hidroxispiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica.

8. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste de:

40

(5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(5-fluoro-2-metilfenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-3'-hidroxispiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica,

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-metilfenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

45

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etilpropil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,5-dimetil-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-dimetil-2H-pirazole-3-il)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

(2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-(morpholin-4-carbonil)-2'-(1-naftalenil)spiro[3H-in-dole-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

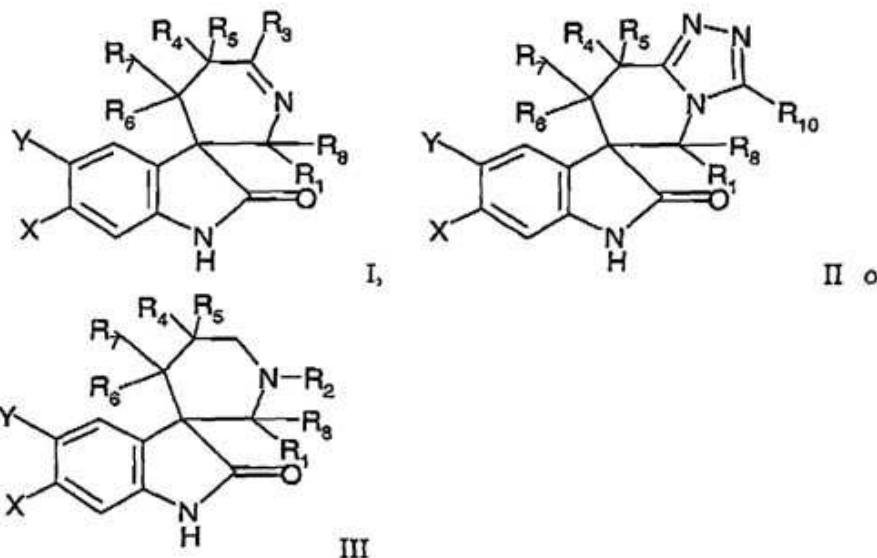
(2'S,3S,4'R)-6-cloro-4'-(4-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,

50

(2'S,3S,4'R)-1'-terc-butilaminocarbonil-6-cloro-4'-(4-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica y (2'S,3S,4'R)-6-cloro-4'-(4-cloro-fenil)-1'-(3-ciano-fenilaminocarbonil)-2'-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica.

9. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste de:

- (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-1'-(3-ciano-fenilaminocarbonil)-2'-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
 (2'R,3R,4'S)-1'-terc-butilaminocarbonil-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
 5 (2'R,3R,4'S)-1'-benzoil-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
 (2'R,3R,4'S)-1'-acetil-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
 (2'R,3R,4'S)-1'-[4-(amonocarbonilmetil)-piperazín-1-carbonil]-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
 10 (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)-1'-[4-(3-metanosulfonil-propil)-piperazín-1-carbonil] spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
 (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)-1'-[4-(2-oxo-2-pirrolidín-1-il-etil)-piperazín-1-carbonil]spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
 (2'R,3R,4'S)-1'-[4-(2-acetilamino-etil)-piperazín-1-carbonil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica y
 15 (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)-1'-[4-(2-hidroxietil)-piperazín-1-carbonil]spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica.
- 10.** Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste de:
 20 (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-1'-ciclohexilaminocarbonil-2'-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín] -2(1H)-ona racémica,
 (2'R,3R,4'S)-1'-bencilaminocarbonil-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
 25 (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(2,3,-difluoro-6-isopropoxifenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-3'-hidroxispiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazol[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica,
 (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(2,3-difluoro-6-isopropoxifenil)-5',6',7',8'-tetrahidro-3'-hidroxispiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazol[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona quiral,
 30 (2'R,3R,4'S)-1'-hidroxicarbonilmetil-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(3-fluoro-fenil)spiro[3H-indol-3,3'-piperidín]-2(1H)-ona racémica,
 (5'R,3R,7's)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-5'-(1-metilén-butil)-5',6',7',8'-tetrahidro-spiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazol[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica,
 (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7-(3-clorofenil)-5'-(1-metilén-butil)-5',6',7',8'-tetrahidro-spiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazolo[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona quiral,
 (5'R,3R,7'S)-6-cloro-7'-(3-clorofenil)-3'-metil-5'-(1-metilén-butil)-5',6',7,8'-tetrahidro-spiro[3H-indol-3,6'-(1,2,4-triazol[4,3-a]piridín)]-2(1H)-ona racémica,
 35 (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-(1,4-piperazinil)-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona racémica y
 (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-[4-[1,1-dimetiletotoxicarbonil]amino]etilamino-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona racémica.
- 11.** Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste de:
 40 (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-[4-amino]etilamino-spiro [3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona racémica, ácido trifluoroacético, (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-(4-metil-1-piperazinil)-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona racémica,
 45 (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-[[tetrahidro-1,1-dioxido-2H-tiopirán-4-il]piperazinil-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridil]-2-ona racémico,
 (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-[4-(3-metilsulfonil)-propil]piperazinil-spiro3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tetrahidro-piridín]-2-ona racémica y (2'R, 3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6'-[1-metilsulfonil-4-piperidinil]amino-spiro[3H-indol-3,3'-2',3',4',5'-tehahidro-piridín]-2-ona racémica.
- 12.** Formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula:



en la que:

X se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, etinilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi y vinilo,

Y es hidrógeno o flúor,

R₄ y R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C₁-C₆; uno de entre R₁ y R₈ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₆,

alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido, y el otro es hidrógeno, uno de entre R₆ y R₇ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido y el otro es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o ciano

R₂ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, C(=O) R₉, C(=O)

NHR₉, C(=O)NR₉R₉ y C(=O)OR₉,

R₃ se selecciona de entre el grupo que consiste de NHR₉, SR₉, y NR₉R₉,

R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquilo C₁₋₄ sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido,

R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido y en el caso de R₉ y R₉ pueden unirse independientemente para formar una estructura cíclica seleccionada de entre heterociclo o heterociclo sustituido,

R₁₀ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo y alquilo C₁-C₆ y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, conjuntamente con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable;

en el que

arilo es un radical hidrocarburo monovalente, monocíclico o bicíclico aromático carbocíclico; heteroarilo es un sistema de anillos heterocíclico aromático que contiene hasta dos anillos; y heterociclo es un hidrocarburo aromático o no aromático monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido de 5 a 8 elementos, en el que se han sustituido 1 a 3 átomos de carbono por un heteroátomo seleccionado de entre un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre.

13. Formulación farmacéutica según la reivindicación 12, para el tratamiento del cáncer, en particular de tumores sólidos, más particularmente de tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

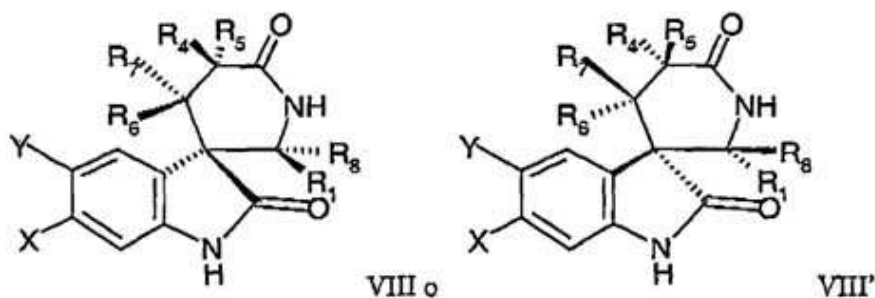
14. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 11, para la utilización como medicamentos.

15. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 11, para la utilización como medicamentos destinados al tratamiento de cáncer, en particular de tumores sólidos, más particularmente de tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

16. Utilización de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación como medicamentos destinados al tratamiento de cáncer, en particular de tumores sólidos, más particularmente de tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

5

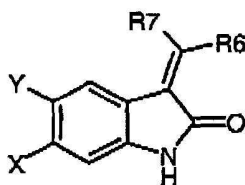
17. Procedimiento para producir un compuesto de fórmula:



en la que:

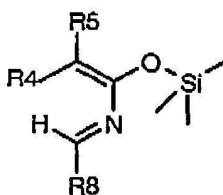
10 X se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, ciclopropilo, metilo, etilo e isopropilo, Y es hidrógeno o flúor, R₁ es hidrógeno, R₄ y R₅ son hidrógeno o alquilo C₁-C₆, R₆ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-4, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido, uno de entre R₆ y R₇ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido, y el otro es hidrógeno, ciano o alquilo C₁-C₆, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

15



20

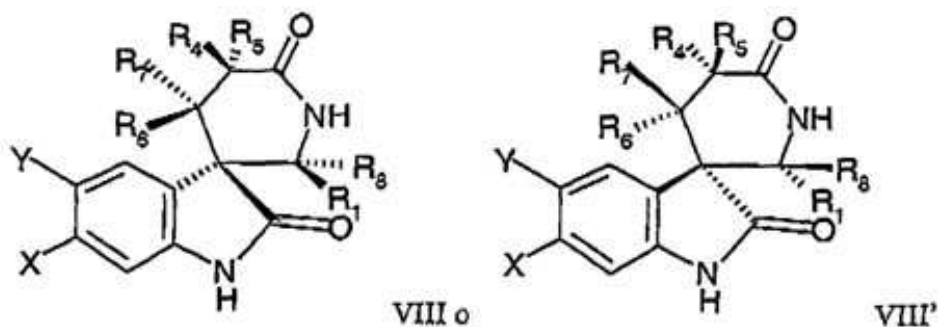
con un compuesto de fórmula:



25

a una temperatura de entre aproximadamente 110°C y 160°C y bajo condiciones anhidras para producir un compuesto de fórmula V o V', en el que arilo es un radical hidrocarburo carbocíclico aromático monocíclico o bicíclico monovalente, heteroarilo es un sistema de anillos heterocíclico aromático que contiene hasta dos anillos, y heterociclo es un hidrocarburo aromático o no aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 8 elementos sustituido o no sustituido, en el que se han sustituido 1 a 3 átomos de carbono por un heteroátomo seleccionado de entre un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre.

18. Procedimiento para producir un compuesto de fórmula:



en la que:

X se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, ciclopropilo, metilo, etilo e isopropilo,

5 Y es hidrógeno o flúor,

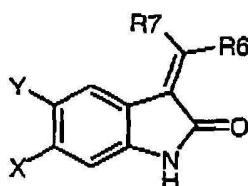
R₁ es hidrógeno,

R₄ y R₆ son hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

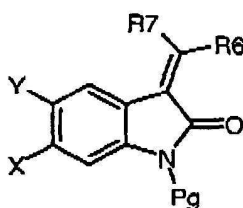
10 R₆ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alquenilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido,

15 uno de entre R₆ y R₇ se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alquenilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido, y el otro es hidrógeno, ciano o alquilo C₁-C₆,

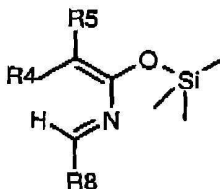
comprendiendo hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un grupo protector (Pg) adecuado, proporcionando un compuesto de fórmula:



que posteriormente se hace reaccionar con un compuesto de fórmula:



20 a una temperatura de entre aproximadamente 110°C y 160°C bajo condiciones anhidras, posteriormente desprotegiendo el producto resultante para producir un compuesto de fórmula V o V', en el que el radical hidrocarburo carbocíclico aromático monocíclico o bicíclico monovalente, heteroarilo es un sistema de anillos heterocíclico aromático que contiene hasta dos anillos, y heterociclo es un hidrocarburo aromático o no aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 8 elementos sustituido o no sustituido, en el que se han sustituido 1 a 3

25 átomos de carbono por un heteroátomo seleccionado de entre un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre.