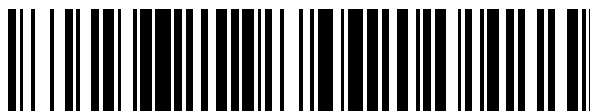


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 812**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08861848 .3**  
96 Fecha de presentación: **05.12.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2229396**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE ESPIROINDOLINONA.**

30 Prioridad:  
**14.12.2007 US 13691**  
**22.10.2008 US 107431**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.12.2011**

73 Titular/es:  
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**  
**GRENZACHERSTRASSE, 124**  
**4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**DING, Qingjie;**  
**JIANG, Nan;**  
**YANG, Song;**  
**ZHANG, Jing y**  
**ZHANG, Zhuming**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

**ES 2 369 812 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de espiroindolinona

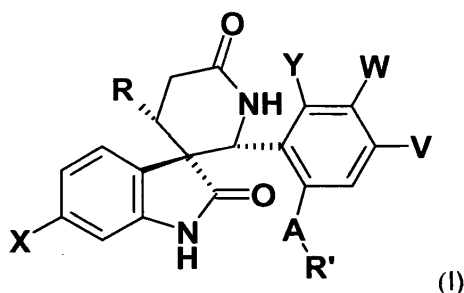
5 La p53 es una proteína supresora tumoral que desempeña un papel central en la protección contra el desarrollo del cáncer. Preserva la integridad celular y previene la propagación de clones dañados de forma irreparable de las células mediante la inducción del paro del crecimiento o apoptosis. A nivel celular, la p53 es un factor de transcripción que puede activar un panel de genes implicados en la regulación del ciclo celular y de la apoptosis. La p53 es un potente inhibidor del ciclo celular, que está estrechamente regulado por el MDM2 a nivel celular. El MDM2 y la p53 forman un bucle de control de realimentación. El MDM2 puede fijar la p53 e inhibir su capacidad de transactivar los genes regulados por la p53. Además, el MDM2 media en la degradación de la p53 dependiente de la ubiquitina. La p53 puede activar la expresión de los genes MDM2, incrementando de este modo el nivel celular del MDM2. El bucle de control de realimentación asegura que tanto el MDM2 y como la p53 se mantengan en un nivel bajo en las células de proliferación normal. El MDM2 es además un cofactor del E2F, que desempeña un papel central en la regulación del ciclo celular.

La proporción entre MDM2 y p53 (E2F) se desregula en muchos tipos de cáncer. Los defectos moleculares que aparecen a menudo en el lugar p16INK4/p19ARF, por ejemplo, se ha puesto de manifiesto que afectan la degradación de la proteína MDM2. La inhibición de la interacción MDM2-p53 en las células tumorales con el tipo salvaje de p53 debería conducir a la acumulación de la p53, interrupción del ciclo celular y/o apoptosis. Por lo tanto, los antagonistas del MDM2 pueden brindar una nueva estrategia para la terapia del cáncer en forma de agentes individuales o en combinación con un amplio espectro de otras terapias antitumorales. La viabilidad de esta estrategia se ha puesto de manifiesto en el uso de diferentes herramientas macromoleculares para inhibir la interacción de MDM2-p53 (p.ej. anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, péptidos). El MDM2 fija además el E2F a través de un región de fijación conservada en forma de p53 y activa la transcripción dependiente de E2F de la ciclina A, lo cual sugiere que los antagonistas de MDM2 pueden tener efectos en las células mutantes de la p53.

Se ha descrito previamente una serie de espiroindolinonas como antagonistas de MDM2 en J. Am. Chem. Soc. 127, 10130, 2005.

30 La presente invención proporciona derivados de espiroindolinona que son inhibidores de molécula pequeña de la interacción MDM2-p53. En los ensayos sin células y en los ensayos celulares se pone de manifiesto que los compuestos de la presente invención inhiben la interacción de la proteína MDM2 con un péptido de tipo p53. En los ensayos celulares, estos compuestos demuestran tener actividad mecanística. La incubación de células cancerosas con p53 de tipo salvaje conduce a la acumulación de la proteína p53, la inducción del gen p21 regulado por la p53 y la interrupción del ciclo celular en la fase G1 y G2, lo cual se traduce en una potente actividad antiproliferativa contra las células p53 de tipo salvaje "in vitro". En cambio, estas actividades no se observan en células cancerosas que tiene una p53 mutante en concentraciones similares del compuesto. Por consiguiente, la actividad de los antagonistas de MDM2 está probablemente asociada con su mecanismo de acción. Estos compuestos pueden ser agentes anticancerosos potentes y selectivos.

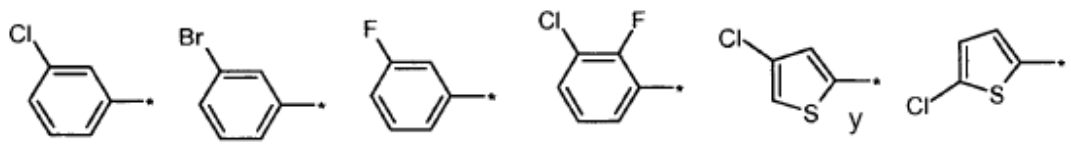
La presente invención se refiere a espiroindolinonas de la fórmula (I)



45 en la que:

X es -Cl, -F o -Br;

50 R es fenilo sustituido o heteroarilo sustituido, dichos fenilo sustituido o heteroarilo sustituido se eligen entre el grupo formado por:



W se elige entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, metilo, etilo, ciclopropilo, ciano, metoxi, hidroximetilo, -COOMe, etinilo, -CF<sub>3</sub>, vinilo, isopropenilo, 1-propinilo, 3-metil-1-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 3-trifluoretinilo, fenilo, 2-furanilo, 2-tiofenilo y 4-tiazolilo;

Y es hidrógeno, -F, -Cl o metilo;

V es hidrógeno, -F, -Cl o metilo;

A se elige entre el grupo formado por un enlace, O, NH, CH<sub>2</sub>, C(=O), C(=O)NH, NHC(=O), NHC(=O)NH, S, S(=O)<sub>2</sub> y O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;

n es el número 1, 2 ó 3;

R' se elige entre el grupo formado por heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo sustituido y -CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>C(=O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en el que

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> son hidrógeno o alquilo inferior o pueden unirse entre sí para formar una estructura cíclica elegida entre cicloalquilo sustituido o sin sustituir; y

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, arilo, alqueno inferior, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido;

con la condición de que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> no sean ambos hidrógeno o que R<sub>3</sub>/R<sub>4</sub> puedan unirse entre sí para formar una estructura cíclica elegida entre heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir o heterociclo sustituido o sin sustituir; y

sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que W, X, Y, A, R y R' tienen los significados definidos antes y V es hidrógeno o F.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que W, X, A, R y R' tienen los significados definidos antes, V es hidrógeno o F e Y es hidrógeno o F.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que X, A, R y R' tienen los significados definidos antes, W es F, Cl, Br, I o etinilo, Y es hidrógeno o F y V es hidrógeno o F.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que X, R y R' tienen los significados definidos antes, W es F, Cl, Br, I o etinilo, Y es hidrógeno o F, V es hidrógeno o F y A es O o NH, con la condición de que V e Y no sean ambos F.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que

R es 3-clorofenilo;

A es -O- o -NH-;

R' es piperidinilo, tetrahidro-piranilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, fenilo, pirazinilo o pirazolilo, todos ellos pueden estar sin sustituir o sustituidos por 1-5 sustituyentes; y

los sustituyentes restantes tienen los significados definidos previamente.

Los compuestos más preferidos son los de la fórmula:

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetoxi)-5-yodofenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidinilmetoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

- (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,
- (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- 5 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,
- (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- 10 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,
- (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidinilamino)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- 15 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidinilamino)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-propionil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[1-(3-metanosulfonil-propil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- 20 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metanosulfonil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metanosulfonil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 25 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-bromo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- 30 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-bromo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,
- (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- 35 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,
- (2'R, 3R, 4'S)-2'-[6-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-3-bromo-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-etil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- 40 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluor-6-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluor-6-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 45 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,
- (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dietilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- 50 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-[1-(pirrolidina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[1-(pirrolidina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- 55 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-isopropil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[1-(2-oxo-imidazolidina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- (2'R, 3R, 4'S)-2'-[6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-3-cloro-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- 60 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[6-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-3-cloro-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[3-cloro-6-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- 65 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[3-cloro-6-(1-metilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

- (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-metilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 5 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 10 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 15 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[1-(1-pirrolidina-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[1-(1-pirrolidina-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 20 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-etoxicarbonil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 25 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-etoxicarbonil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-isobutiril-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 30 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-isopropoxicarbonil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-isobutiril-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-isopropoxicarbonil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 35 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-[1-(2-hidroxi-etil)-4-piperidiniloxi]-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-metoxicarbonilmetil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-tert-butoxicarbonilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodofenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 40 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-hidroxicarbonilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-carbamoilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 45 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-carbamoilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-tert-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-tert-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 50 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 55 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2,5-dimetil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 60 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-hidroxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-fenoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 65 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

- (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-carbamoil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-cloro-4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 5 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-2'-[2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 10 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 15 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-15-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 20 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2,6-dimetil-4-piridiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(5-cloro-2-imidazol-1-il-fenil)-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-yodofenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 25 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 30 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-etinil-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 35 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 40 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-hidroxicarbonil-fenoxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-carbamoil-fenoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 45 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-carbamoil-fenoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2,6-dimetil-4-piridiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2,6-dimetil-4-piridiniloxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 50 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-trifluormetil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 55 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-2-(4-trifluormetil-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(3-ciano-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 60 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 65 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-metilsulfanil-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

- (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-metilsulfonil-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-metilsulfonil-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 5 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-amino-fenoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-amino-fenoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-  
 10 diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-acetilamino-fenoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-  
 15 piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-  
 piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-  
 20 piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-  
 piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-  
 piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-oxo-ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-  
 25 diona racémica,  
 (2'S, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[2-cloro-6-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-  
 diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(cis-4-hidroxi-ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-  
 2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(cis-4-hidroxi-ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-  
 30 2,6'(1H)-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(trans-4-hidroxi-ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-  
 2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(trans-4-hidroxi-ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-  
 2,6'(1H)-diona quiral,  
 35 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-4-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-  
 piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-4-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-  
 piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-4-metil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-  
 40 piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-  
 3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-  
 3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 45 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-  
 2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-[5-cloro-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-  
 piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-[5-cloro-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-  
 50 piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-  
 indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro-  
 [3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 55 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[1-metil-1-(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)-etoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-  
 3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-  
 piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-dimetilcarbamoil-2-metil-propoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-  
 60 piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2,2-dimetil-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-  
 3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-  
 2,6'(1H)-diona racémica,  
 65 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-  
 2,6'(1H)-diona quiral,

- (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(3-etil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- 5 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)]-5-trifluorometilfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenil]-6-cloro-4'-(5-cloro-2-metil-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,
- 10 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-tiofenil)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-furanil)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2-hidroxi-etoxi)-5-fenil-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,
- 15 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-2-(2-piraziniloxi)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-(2-furanil)-2-hidroxi-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,
- 20 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-(2-tiofuranil)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-fenil]-fenil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-(2-tiazolil)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,
- 25 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-(2-tiazolil)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-[3-(tert-butoxicarbonil)-pirrolidiniloxi]-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-(3-pirrolidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,
- 30 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(3-metanosulfonil-pirrolidiniloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(3-etilcarbamoil-pirrolidiniloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,
- 35 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-3-pirrolidiniloxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[trans-4-(3-hidroxi-1-metanosulfonil-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[5-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,
- 40 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-fluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluor-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluor-2-(1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,
- 45 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluor-2-(ciclohexiloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluor-2-(ciclopentiloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,
- 50 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(ciclohexiloxi-fenil)]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,
- 55 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-fluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-(4-fluor-fenoxifenil)]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-6-fluor-2'-[2-(2,4-difluor-feniloxi)-5-fluor-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,
- 60 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(2-cloro-6-fluor-benciloxi)-fenil]-4'-(2,5-difluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[2-(4-ciano-feniloxi)-5-fluor-fenil]-4'-(2,5-difluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,
- 65 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[2-(4-ciano-feniloxi)-5-fluor-fenil]-4'-(3-fluorfenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,



- (2'R, 3'R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[2-(4-ciano-feniloxi)-5-fluor-fenil]-6-fluor-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-fluor-2-(4-metoxi-feniloxi)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 5 (2'R, 3'R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-6-fluor-2'-[5-fluor-2-(4-metoxi-feniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[5-fluor-2-(4-metoxi-feniloxi)-fenil]-4'-(2,5-difluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 10 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[5-fluor-2-(4-metoxi-feniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-fluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-(4-metoxi-feniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[5-fluor-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]-4'-(2,5-difluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 15 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-fluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-fluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 20 (2'R, 3'R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-6-fluor-2'-[5-fluor-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[5-fluor-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(5-cloro-2-trifluorometilfenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 25 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-2'-[5-yodo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-2'-[2-(ciclohexiloxi)-5-fluor-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 30 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-fluor-2-(ciclopentiloxi)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[2-(ciclohexiloxi-5-yodo)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 35 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[2-(ciclohexiloxi-5-fluor)-fenil]-4'-(3-fluorfenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[2-(ciclohexiloxi-5-etinil)-fenil]-4'-(3-fluorfenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[2-(ciclohexiloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 40 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[2-(ciclohexiloxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]-4'-(2,5-difluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 45 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[2-ciclohexiloxi-5-fluor-fenil]-4'-(2,5-difluorfenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-2'-[5-cloro-2-(ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-cloro-fenil)-6-fluor-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[5-cloro-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi-fenil)]-6-fluor-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 50 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(ciclohexiloxi-fenil)]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(2,5-difluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral y  
 55 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-4'-(2,5-difluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral.

En la descripción y en las reivindicaciones, cuando proceda, los diversos grupos de R' pueden estar sustituidos por 1-5 sustituyentes o, con preferencia, 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, dioxi-alquilenilo inferior (formando p.ej. un resto benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, aminocarbonilo, carboxilo, NO<sub>2</sub>, alcoxi inferior, tioalcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carbonil-NH, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, hidroxi-alcoxi inferior, NH<sub>2</sub>-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)<sub>2</sub>-alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, (amino mono- o di-sustituido por alquilo inferior)-sulfonilo y alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, N(H,

alquilo inferior) o N(alquilo inferior)<sub>2</sub>. Los sustituyentes preferidos de los anillos arilo, heteroarilo y heterociclo son halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior y amino.

5 Si hubiera grupos alquilo, alqueno, alquino o similares unidos a ambos extremos del mismo resto, de ello podrían resultar estructuras cíclicas, cuando dos hidrógenos de dicho resto se han sustituido por los dos extremos del grupo alquilo, alqueno, alquino o similares, generándose de este modo estructuras cíclicas, por ejemplo de tetralina, macrociclos o compuestos espiro.

10 El término "alquilo" indica restos hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono. En ciertas formas de ejecución, los sustituyentes alquilo pueden ser sustituyentes alquilo inferior. El término "alquilo inferior" indica restos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, y en ciertas formas de ejecución de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo.

15 Tal como se emplea aquí, "cicloalquilo" indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, que consta solamente de átomos de carbono, dichos anillos son saturados y el término "cicloalqueno" indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, que consta solamente de átomos de carbono, pero por lo menos uno de los anillos está parcialmente insaturado. En ambos casos se prefieren en especial los sistemas mono- o bicíclicos formados por 5-12 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, bicicloalquilo, incluidos los biciclooctanos tales como el [2.2.2]biciclooctano o [3.3.0]biciclooctano, los biciclónonanos tales como el [4.3.0]biciclónonano y los biciclodecanos tales como el [4.4.0]biciclodecano (decalina) o los compuestos espiro. Los ejemplos de cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a: ciclopenteno o ciclohexeno.

25 El término "alqueno" se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo alifático insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene un doble enlace y tiene de 2 a 8 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 6. Los ejemplos de tales restos "alqueno" son el 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.

30 El término "alquino" se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo alifático insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene un triple enlace y tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4. Los ejemplos de tales restos "alquino" son el 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.

35 El término "halógeno" empleado en las definiciones indica flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor y cloro.

40 "Arilo" indica un resto hidrocarburo carbocíclico aromático monovalente, monocíclico o bicíclico, con preferencia un sistema de anillo aromático de 6-10 eslabones. Los restos arilo preferidos incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, toliilo y xililo.

45 "Heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático mono- o bicíclico, que contiene con preferencia 5-10 eslabones, en el que 1-4 átomos de carbono se han reemplazado por heteroátomos. Los restos heteroarilo preferidos incluyen, pero no se limitan a: tienilo, furilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, imidazolilo y tetrazolilo. En el caso de que el arilo o el heteroarilo sean bicíclicos, se da por supuesto que uno de los anillos podrá ser arilo, mientras que el otro será heteroarilo y que ambos estarán sustituidos o sin sustituir.

50 "Heterociclo" significa un resto hidrocarburo aromático o no aromático, mono- o bicíclico, de 5 a 8 eslabones, sustituido o sin sustituir, en el que de 1 a 3 átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo elegido entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos incluyen al pirrolidin-2-ilo; pirrolidin-3-ilo; piperidinilo; morfolin-4-ilo; y similares.

55 "Heteroátomo" significa un átomo elegido entre N, O y S.

60 "Alcoxi, alcoxi inferior o alcoxi inferior" indica cualquiera de los anteriores restos alquilo inferior unidos a un átomo de oxígeno. Los restos alcoxi inferior típicos incluyen al metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, butiloxi y similares. Están también incluidos dentro del significado de alcoxi las cadenas laterales alcoxi múltiples, p.ej. etoxi-etoxi, metoxi-etoxi, metoxi-etoxi-etoxi y similares y las cadenas laterales alcoxi sustituidas, p.ej., dimetilamino-etoxi, dietilamino-etoxi, dimetoxi-fosforil-metoxi y similares.

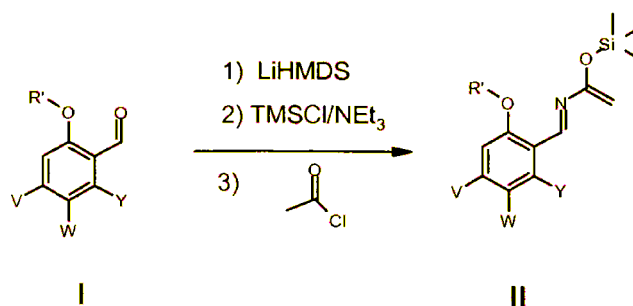
65 "Farmacéuticamente aceptable", por ejemplo vehículo, excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable, significa que es farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto, al que se administra un compuesto particular.

- “Sal farmacéuticamente aceptable” indica las sales convencionales de adición de ácido o de adición de base, que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y se han formado con los ácidos orgánicos o inorgánicos o las bases orgánicas o inorgánicas adecuados y no tóxicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen a las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfámico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico y las derivadas de ácidos orgánicos, tales como el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, el ácido metanosulfónico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido láctico, el ácido fumárico, el ácido trifluoracético y similares. Los ejemplos de sales de adición de base incluyen a las derivadas de hidróxidos amónico, potásico, sódico y amónico cuaternario, por ejemplo el hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) para formar una sal es un técnica que los químicos farmacéuticos conocen perfectamente y aplican cuando desean obtener compuestos con una mejor estabilidad física y química, mejor carácter higroscópico, mejor fluidez y solubilidad; véase p.ej., Ansel y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6ª ed., 1995) en las pp. 196 y 1456-1457.
- 15 Los compuestos de la fórmula (I) así como sus sales tienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico y pueden estar presentes en forma de mezclas racémicas o de estereoisómeros diferentes. Los diversos isómeros pueden aislarse por métodos separativos ya conocidos, p.ej. por cromatografía. La invención incluye a todos los estereoisómeros.
- 20 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o control de los trastornos proliferativos celulares, en particular de trastornos oncológicos. Estos compuestos y las formulaciones que contienen tales compuestos pueden ser útiles para el tratamiento o control de tumores sólidos, por ejemplo tumores de mama, colon, pulmón o próstata.
- 25 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención indica una cantidad de compuesto que es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado. La determinación de las cantidades terapéuticamente efectivas incumbe a los expertos.
- 30 La cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con esta invención puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse de una manera conocida en la técnica. Tales dosis serán ajustadas a los requerimientos individuales en cada caso en particular incluyendo el o los compuestos específicos a administrar, la vía de administración, la enfermedad a tratar, además del paciente a tratar. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a un adulto de un peso aproximado de 70 kg, puede ser apropiada una dosis diaria entre 10 mg y 10.000 mg, preferiblemente entre 200 mg y 1.000 mg, aunque el límite superior puede rebasarse, si se considera indicado. La dosis diaria puede administrarse como dosis única o dividirse en dosis menores y, en caso de administración parenteral, puede darse en forma de infusión continua.
- 35 Las formulaciones de la presente invención incluyen a las que son idóneas para la administración oral, nasal, tópica (incluidas la bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en una forma de dosificación unitaria y pueden fabricarse por métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo, que puede combinarse con un material vehículo/excipientes para producir una forma de dosificación unitaria, puede variar en función del hospedante a tratar así como del modo concreto de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material vehículo para producir una forma de dosificación unitaria será en general aquella que cantidad de un compuesto de la fórmula I que produzca el efecto terapéutico. En general, aparte del uno por ciento, esta cantidad se situará entre el 1 por ciento y el noventa y cinco por ciento de ingrediente activo, con preferencia entre el 5 por ciento al 70 por ciento, con preferencia especial entre el 10 por ciento y el 30 por ciento.
- 40 Los métodos para fabricar estas formulaciones o composiciones incluyen la puesta en contacto y asociación de un compuesto de la presente invención y un vehículo y, opcionalmente uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se fabrican por asociación uniforme e íntima de un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o con vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos, después, si fuera necesario, por moldeo del producto.
- 45 Las formulaciones de la invención idóneas para la administración oral pueden presentarse en forma de cápsulas, sellos, bolsitas, píldoras, tabletas, comprimidos (empleando una base aromatizada, habitualmente de sucrosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de emulsión de aceite-en-agua o de agua-en-aceite, o en forma de elixir o jarabe, o en forma de pastillas (empleando una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia) y/o en forma de colutorios y similares, cada uno de los cuales contendrá una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención en calidad de ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención puede administrarse también en forma de bolo, electuario o pasta.
- 50 La “cantidad eficaz” indica una cantidad que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas o la enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto tratado.

La "IC<sub>50</sub>" indica la concentración de un compuesto particular que se requiere para inhibir en un 50% una actividad específica medida. La IC<sub>50</sub> puede determinarse, entre otros, del modo que se describe a continuación.

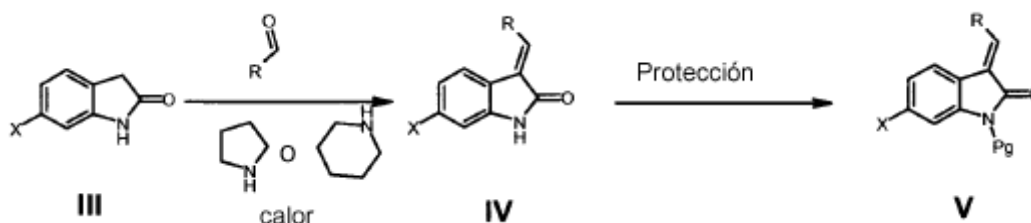
- 5 "Ésteres farmacéuticamente aceptables" indican compuestos de la fórmula (I) esterificados de modo convencional, que tienen un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo, dichos ésteres conservan la eficacia biológica y las propiedades de los de la fórmula I y se descomponen "in vivo" (en el organismo) para generar el correspondiente ácido carboxílico o alcohol activo, respectivamente.
- 10 Los compuestos de la fórmula (I) de esta invención pueden sintetizarse con arreglo a los siguientes esquemas generales. Resultará evidente para los expertos que los compuestos de la fórmula (I) pueden sintetizarse sustituyendo reactivos o agentes de los métodos generales de síntesis. Realizando la purificación mediante cromatografía quiral se pueden obtener los compuestos de la fórmula (I) en forma de enantiómeros ópticamente puros o enriquecidos.

15



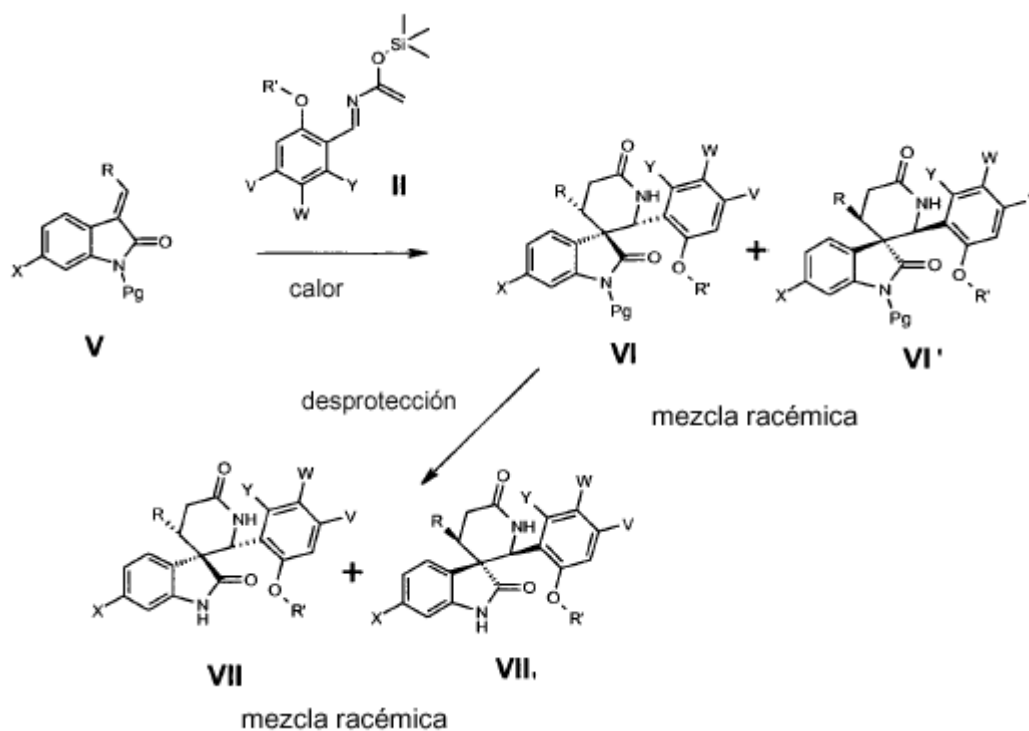
Esquema 1

- 20 En general se puede hacer reaccionar un aldehído I adecuadamente elegido con hexametildisilamida de litio, clorotrialsilano y cloruro de acetilo en un solo reactor, por un método multi-pasos para generar el 2-aza-1,3-butadieno II (esquema 1) y puede utilizarse como producto en bruto. Ghosez, L. y colaboradores han descrito la síntesis de los 2-aza-1,3-butadienos y su utilización para la reacción aza de Diels-Alder que permite formar un heterociclo (refs.: Tetrahedron 11021, 1995; J. Am. Chem. Soc. 2617, 1999; y las citas bibliográficas que en ellos se mencionan). Los aldehídos I adecuadamente sustituidos son productos comerciales o compuestos que pueden
- 25 obtenerse por múltiples métodos perfectamente conocidos de la bibliografía química.



Esquema 2

- 30 Puede hacerse reaccionar el oxindol III con un aldehído o con una cetona apropiadamente sustituidos, en presencia de una base, con calentamiento, en un disolvente prótico, por ejemplo metanol, etanol o en un disolvente aprótico, por ejemplo tolueno, o-xileno, para obtener el compuesto intermedio IV. La base empleada habitualmente es la pirrolidina o la piperidina. El compuesto intermedio IV puede protegerse para formar el compuesto intermedio V. El grupo protector puede insertarse empleando el cloroformiato de etilo, dicarbonato de di-tert-butilo, SEM-Cl, bromuro de bencilo y una base, por ejemplo la 4-(dimetilamina)piridina (DMAP), trietilamina, NaH o LiH con arreglo a procedimientos perfectamente conocidos de la bibliografía técnica. Los ejemplos de inserción de grupos protectores y su eliminación posterior se han descrito y revisado exhaustivamente en Greene, T.W. y col., en "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, John Wiley & Sons Inc.
- 35



Esquema 3

5 El compuesto intermedio V puede hacerse reaccionar con un 2-aza-butadieno II seleccionado, obtenido según el esquema 1 en tolueno o en o-xileno, por calentamiento entre 110°C y 160°C y en medio anhidro para formar los compuestos intermedios VI y VI' como productos principales, en forma de una mezcla racémica de dos enantiómeros. La reacción posterior para eliminar el grupo protector (Pg) conduce a diversos compuestos VII y VII' derivatizados con R<sub>2</sub> (esquema 3). En el caso de que Pg sea un grupo Boc, dicho grupo Boc puede eliminarse con ácido trifluoroacético o por calentamiento prolongado a una temperatura comprendida entre 110 y 116°C. La mezcla racémica de VI y VI' o VII y VII' puede resolverse (separarse) fácilmente en los dos enantiómeros quirales por cromatografía de superfluidos (Super Fluid Chromatography, SFC) o por HPLC quiral o por cromatografía en columna quiral.

10

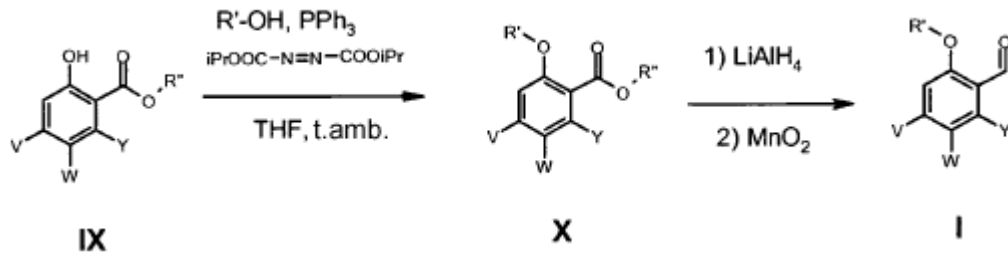


Esquema 4

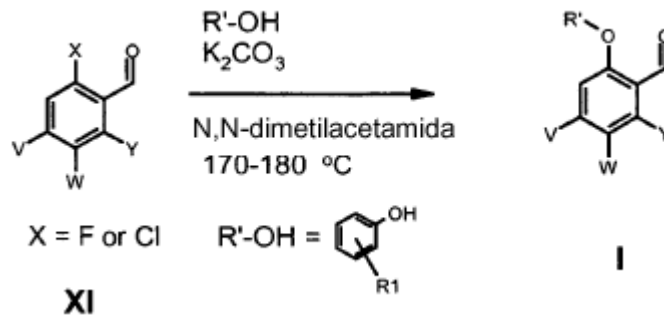
15 Si R' es un heterociclo o un grupo sustituido, el compuesto I puede obtenerse por reacción del reactivo VIII con el compuesto R'-L, una base del tipo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilformamida anhidra o N,N-dimetilacetamida por calentamiento. L es un grupo saliente fácil, por ejemplo Cl, Br, I, OMs u OTs. El compuesto VIII es un producto comercial o un compuesto que puede obtenerse fácilmente con arreglo a procedimientos bien conocidos de la bibliografía técnica (esquema 4). Como alternativa, el material de partida IX puede hacerse reaccionar R'-OH en condiciones de reacción de Mitsunobu para formar el compuesto intermedio X, que puede reducirse con LiAlH<sub>4</sub> o DIBAL para generar un alcohol, después se oxida con MnO<sub>2</sub> o en condiciones de una oxidación de Swern para formar el compuesto intermedio I (esquema 5).

20

25



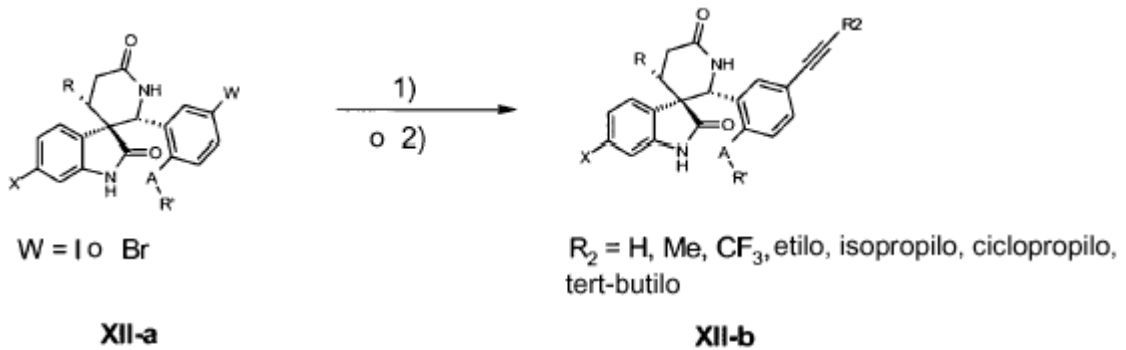
Esquema 5



Esquema 6

Si R' se elige entre grupos arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, el compuesto intermedio I podrá obtenerse por una reacción de condensación del compuesto XI con R'-OH por calentamiento (esquema 6).

Si W es etinilo, 1-propinilo, isopropenilo, 1-propinilo, 3-metil-1-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 3-trifluoretinilo, entonces podrá recurrirse a métodos sintéticos alternativos para obtener los compuestos XII-a o XII-b. Por ejemplo, los análogos XII-a con el correspondiente fenilo sustituido por yodo o bromo se obtienen en primer lugar con arreglo a los métodos de los esquemas 1-3, y posterior reacción de Sonogashira mediada por un catalizador de paladio, para generar los compuestos XII-b (esquema 7).



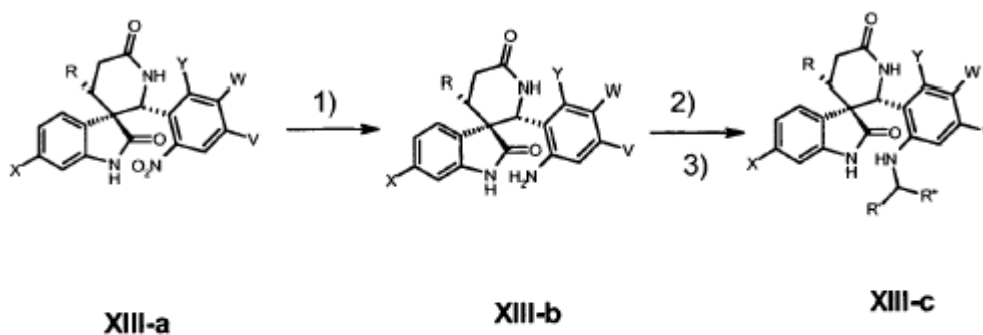
Reactivos y condiciones:

1) Si R<sub>2</sub> = Me, Et, iPr, ciclopropilo, tBu, CF<sub>3</sub>,  
CuI, NEt<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (cat.), 100 °C  $\equiv$  R<sub>2</sub>

2) Si R<sub>2</sub> = H: CuI, NEt<sub>3</sub>, trimetilsilil-acetileno, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (cat.), 100 °C;  
entonces NaOH/MeOH, rt,

Esquema 7

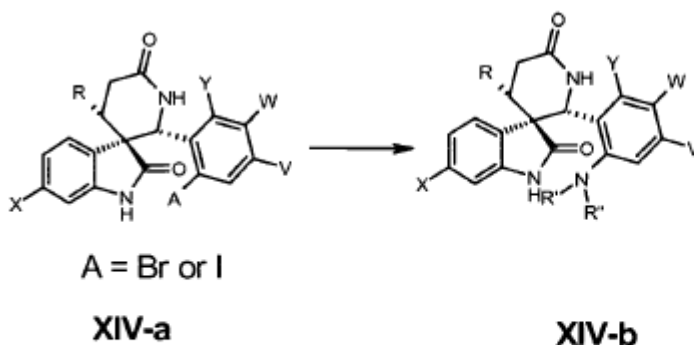
Se obtienen los análogos XIII-a en primer lugar con arreglo a los métodos de los esquemas 1-3, después por reducción del grupo nitro a amina en XIII-b, y finalmente por aminación reductora para formar los compuestos XIII-c (esquema 8). El análogo XIV-b puede obtenerse con arreglo al procedimiento del esquema 9.



Reactivos y condiciones:

- 1) Zn, NH<sub>4</sub>Cl, o Níquel Raney, NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>
- 2) R'C(=O)R", ácido p-toluenosulfónico cat., o-xileno, calentamiento;
- 3) NaCNBH<sub>3</sub>, MeOH

Esquema 8



Reactivos y condiciones:

CuI, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NHR'R", N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina, calentamiento, DMF

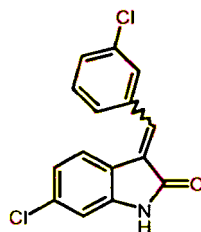
5

Esquema 9

Los siguientes ejemplos y referencias se aportan para facilitar la comprensión de la presente invención, cuyo verdadero alcance se define en las reivindicaciones anexas.

10 Ejemplo 1a

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona



M. W. 290.15

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO

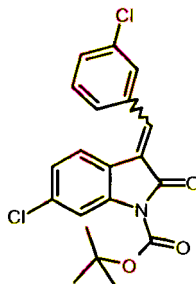
15

A una 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 le añade por goteo la pirrolidina (6,55 g, 92 mmoles) (Aldrich). Se calienta la mezcla a 70°C durante 3 h. Se enfría la mezcla a 4°C, se filtra, se recoge el precipitado resultante y se seca, obteniéndose una

mezcla de la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo brillante (rendimiento = 25,2 g, 95 %).

Ejemplo 1b

- 5 Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo

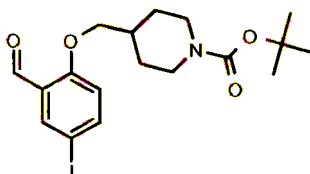


M.W. 390.27 C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>

- 10 A una solución de la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona obtenida en el ejemplo 5a (1 g, 3,4 mmoles) en diclorometano (50 ml) se le añade a temperatura ambiente el dicarbonato de di-tert-butilo (1,5 g, 6,9 mmoles) (Aldrich), después se añade la 4-dimetilaminopiridina (1 g, 8,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla y se purifica el residuo por cromatografía, obteniéndose
- 15 el E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido anaranjado (rendimiento = 1,3 g, 96%).

Ejemplo 1c

- 20 Obtención del compuesto intermedio 4-(2-formil-4-yodo-fenoximetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

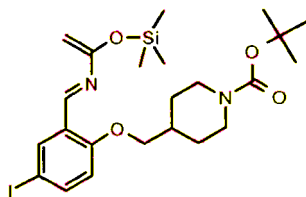


M.W. 445.30 C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>I<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>

- 25 A una solución del 5-yodosalicaldehído (2 g, 8,2 mmoles) (Aldrich) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añade el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (1,15 g, 8,2 mmoles) y el 4-bromometil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,3 g, 8,2 mmoles, Pharmacore). Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante 18 h. Se enfría el material en bruto a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y con salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se concentra, obteniéndose el 4-(2-formil-4-yodo-fenoximetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (rendimiento = 2,3 g, 63%).

30 Ejemplo 1d

Obtención del compuesto intermedio 1-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetoxi)-5-yodofenil]-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno



M.W. 558.54 C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si

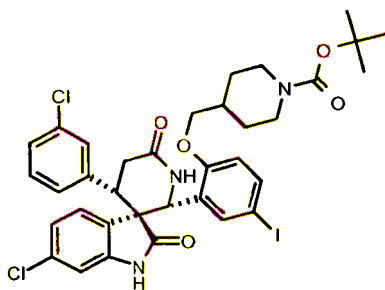
- 35



En atmósfera de nitrógeno al 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (0,8 g, 5 mmoles) (Aldrich) se le añade a temperatura ambiente el n-butil-litio (2,5 M, 2 ml, 5 mmoles) (Aldrich). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se le añade el tetrahidrofurano seco (20 ml) y después el 4-(2-formil-4-yodo-fenoximetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,3 g, 5 mmoles) obtenido en el ejemplo 1c. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h y se le añade por goteo el cloruro de trimetilsililo (0,55 g, 5 mmoles) (Aldrich). Se baja la temperatura de la mezcla a 0°C enfriando con un baño de hielo. A esta mezcla se le añade en una porción la trietilamina (0,7 g, 6,8 mmoles) y después se le añade por goteo una solución de cloruro de acetilo (0,5 g, 6,8 mmoles) en éter de dietilo (40 ml). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. En atmósfera de nitrógeno se filtra rápidamente la mezcla a través de Celite y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose el 1-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetoxi)-5-yodo-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de aceite amarillo, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 1e

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetoxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

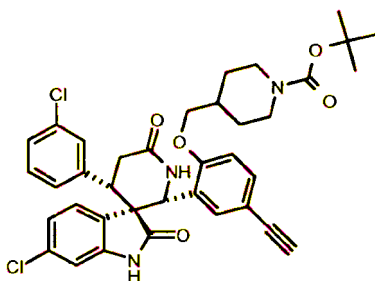


M.W. 776.49 C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

A una solución del 1-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetoxi)-5-yodo-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno obtenido en el ejemplo 1d (5 mmoles) en tolueno (20 ml) se le añade el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 1 b (0,7 g, 1,8 mmoles). En atmósfera de nitrógeno se calienta la mezcla reaccionante a 150°C durante 5 h. Después se enfría la solución a temperatura ambiente, se le añade metanol (10 ml) y se concentra la mezcla. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1;1 después EtOAc), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetoxi)-5-yodofenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,89 g, 64%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 776,1150; hallado: 776,1154.

#### Ejemplo 2

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



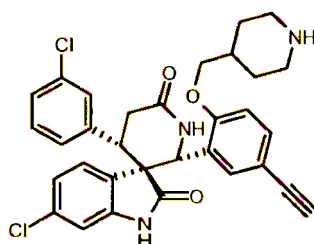
M.W. 674.62 C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetoxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,89 g, 1,15 mmoles), obtenida en el ejemplo 1e, en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se le añaden el trimetilsilil-acetileno (0,23 g, 2,3 mmoles) (Aldrich), CuI (0,44 g, 2,3 mmoles) (Aldrich) y trietilamina (0,13 g, 2,3 mmoles). Se desgasifica la mezcla en atmósfera de nitrógeno durante 5 min, se le añade el diclorobis(trifenilfosfina)paladio(0) (160 mg, 0,23 mmoles) (Strem) y se calienta la

mezcla reaccionante a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se filtra a través de un lecho corto de gel de sílice y se lava el gel de sílice con acetato de etilo. Se concentra el líquido filtrado. Al residuo se le añaden metanol (20 ml) y una solución acuosa de NaOH (1 N, 10 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 2:1), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetoxi]-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,24 g, 31 %). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 674,2183; hallado: 674,2185.

### Ejemplo 3a

Obtención del compuesto intermedio (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(4-piperidinilmetoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

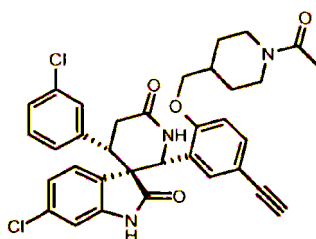


M.W. 574.51 C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Se disuelve la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,22 g, 0,32 mmoles), obtenida en el ejemplo 2, en ácido fórmico (88%, Alfa). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h y se vierte sobre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(4-piperidinilmetoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en bruto, en forma de sólido blanco (rendimiento: 0,19 g, 100%).

### Ejemplo 3b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidinilmetoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

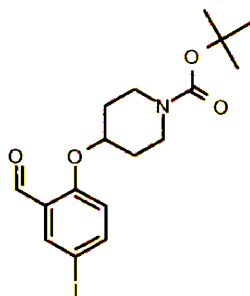


M.W. 616.54 C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(4-piperidinilmetoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,19 g, 0,32 mmoles), obtenida en el ejemplo 3a, en diclorometano (10 ml) se le añaden el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (0,2 g, 1,5 mmoles) y anhídrido acético (50 mg, 0,49 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:MeOH = 92:8), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidinilmetoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,12 g, 61 %). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 616,1765; hallado: 616,1764.

### Ejemplo 4a

Obtención del compuesto intermedio 4-(2-formil-4-yodo-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

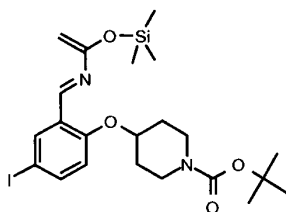


M.W. 431.21 C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>INO<sub>4</sub>

- 5 A una solución del 5-yodosalicilaldehído (3 g, 12,1 mmoles) (Aldrich) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añaden el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (5 g, 36,3 mmoles) y el 4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5,4 g, 18,1 mmoles, ASTATECH). Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante 18 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se lava con agua. Se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lava con agua, salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose el 4-(2-formil-4-yodo-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en bruto, en forma de aceite amarillo (rendimiento = 4,38 g, 84%).

#### Ejemplo 4b

- 15 Obtención del compuesto intermedio 1-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-5-yodofenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

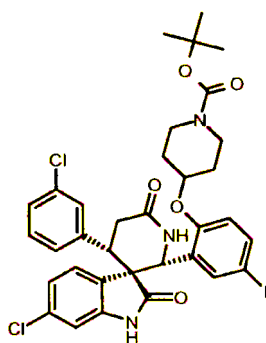


M.W. 544.51 C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se emplea el 4-(2-formil-4-yodo-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (22 g, 51 mmoles), obtenido en el ejemplo 4a, como material de partida en lugar del 4-(2-formil-4-yodo-fenoximetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo para reaccionar con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (13,4 ml, 51 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 25,7 ml, 51 mmoles), cloruro de trimetilsililo (8,09 ml, 51 mmoles), trietilamina (11,7 ml, 66 mmoles) y cloruro de acetilo (5,88 ml, 66 mmoles), obteniéndose el 1-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 4c

- 30 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

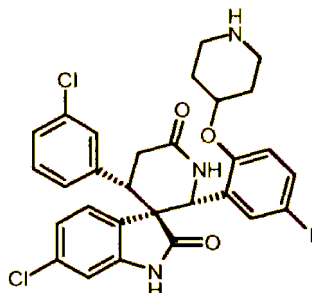


M.W. 762.47  $C_{34}H_{34}Cl_2IN_3O_5$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 5b (14 g, 36 mmoles), con el 1-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 4b (66 mmoles), en tolueno (200 ml) a 140°C durante 6 h, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 4,1 g, 15%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{34}H_{34}Cl_2IN_3O_5 + H [(M+H)^+]$ : 762,0993; hallado: 762,0993.

#### Ejemplo 5a

Obtención del compuesto intermedio (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

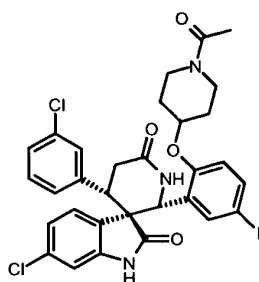


M.W. 662.36  $C_{29}H_{26}Cl_2IN_3O_3$

Se añade el ácido trifluoracético (30 ml) a una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (2 g, 2,62 mmoles), obtenida en el ejemplo 4c, en diclorometano (30 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se evapora el disolvente con vacío y se le añade una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento: 1,7 g, 98%).

#### Ejemplo 5b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

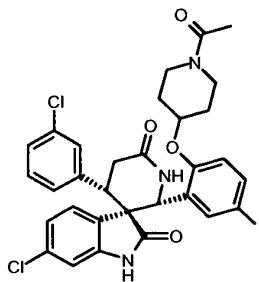


M.W. 704.39  $C_{31}H_{28}Cl_2IN_3O_4$

- 5 A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (50 mg, 0,076 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, en tetrahydrofurano anhidro (2 ml) se le añaden la trietilamina (11,4 mg, 0,114 mmoles) y el cloruro de acetilo (6,5 mg, 0,083 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se lava con agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $MgSO_4$ , se concentran. Se tritura el residuo con diclorometano y hexanos, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-yodofenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 43 mg, 81 %). EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{28}Cl_2IN_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 704,0575; hallado: 704,0573.

#### Ejemplo 5c

- 15 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

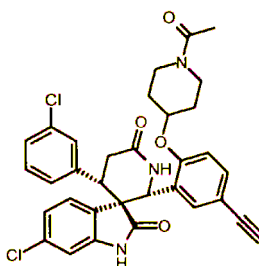


M.W. 704.39  $C_{31}H_{28}Cl_2IN_3O_4$

- 20 La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (64 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (20 mg, 31 %) (RO5219461-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-yodofenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (17 mg, 27%) (RO5219462-000).

#### Ejemplo 6a

- 30 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

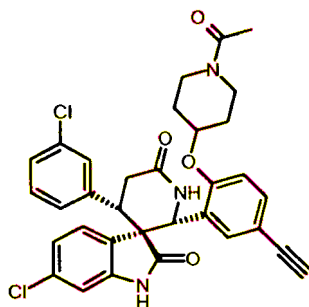


M.W. 602.52  $C_{33}H_{29}Cl_2N_3O_4$

5 A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,1 g, 0,14 mmoles), obtenida en el ejemplo 5b, en N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml) se le añaden el trimetilsilil-acetileno (0,2 ml, 1,4 mmoles) (Aldrich), Cul (2 mg) (Aldrich) y trietilamina (0,59 ml, 4,2 mmoles). Se desgasifica la mezcla en atmósfera de nitrógeno durante 5 min, se le añade el diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mg, 0,014 mmoles) (Strem) y se calienta la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía, formándose un sólido amarillo (50 mg). Se disuelve el sólido en metanol (10 ml) y se le añade una solución acuosa de NaOH (1 N, 1,2 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 17 mg, 20%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 602,1608; hallado: 602,1610.

#### Ejemplo 6b

20 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral



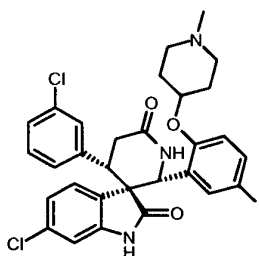
M.W. 602.52 C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

25 La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica, obtenida en el ejemplo 6a (70 mg), se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (15 mg, 22%) (RO5208434-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (30 mg, 44%) (RO5208432-000).

30

#### Ejemplo 7

35 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



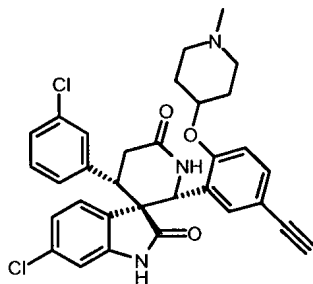
M.W. 676.38 C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

40 A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,2 g, 0,3 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, en metanol (10 ml) se le añade una solución acuosa (al 37 % en peso, Aldrich) de formaldehído (0,045 ml, 0,6 mmoles) y NaCNBH<sub>3</sub> (28 mg, 0,45 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se

reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:triethylamina = 10:3,5), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 70 mg, 35%). EM-HR ( $\text{ES}^+$ ) m/z calculado para el  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{IN}_4\text{O}_4 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$ : 676,0625; hallado: 676,0628.

#### Ejemplo 8a

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

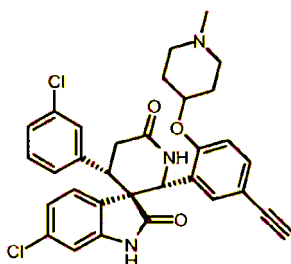


M.W. 574.51  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica obtenida en el ejemplo 7 (0,35 g, 0,51 mmoles) con trimetilsilil-acetileno (0,51 ml, 5,1 mmoles), CuI (10 mg), trietilamina (1,56 g, 15,3 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (36 mg, 0,051 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-4-fluor-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,115 g, 39%)

#### Ejemplo 8b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

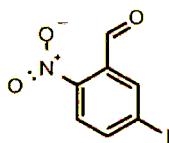


M.W. 574.51  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$

La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica, obtenida en el ejemplo 8a (100 mg), se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido amarillo (35 mg, 35%) (R05212439-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido amarillo (40 mg, 40%) (R05212440-000). EM-HR ( $\text{ES}^+$ ) m/z calculado para el  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$ : 574,1659; hallado: 574,1656.

#### Ejemplo 9a

Obtención del compuesto intermedio 5-yodo-2-nitro-benzaldehído

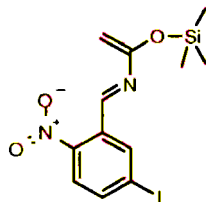


M.W. 277.02 C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>IINO<sub>3</sub>

5 A una solución del ácido 5-yodo-2-nitrobenzoico (37 g, 126 mmoles) (APIN) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) se le añade por goteo a 0°C el borano en tetrahidrofurano (1 M, 360 ml, 360 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se concentra y se tritura. Se recoge el 5-yodo-2-nitro-fenil)-metanol precipitado en forma de sólido amarillo (20 g, 57%). Se disuelve el sólido (5,5 g) en diclorometano (100 ml) y se le añade MnO<sub>2</sub> activado (15 g). Se calienta la mezcla a reflujo durante 4 h, se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose 5-yodo-2-nitro-benzaldehído en forma de sólido amarillo (rendimiento = 4,2 g, 76%).

#### Ejemplo 9b

Obtención del compuesto intermedio 1-(5-yodo-2-nitrofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

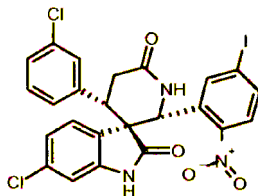


15 M.W. 390.26 C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>IN<sub>2</sub>OSi

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1 d se emplea el 5-yodo-2-nitrobenzaldehído obtenido en el ejemplo 9a (4,2 g, 15 mmoles) como material de partida en lugar del 2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-yodobenzaldehído para reaccionar con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,4 g, 15 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 6 ml, 15 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,6 g, 15 mmoles), trietilamina (2,1 g, 20 mmoles) y cloruro de acetilo (1,5 g, 20 mmoles), obteniéndose el 1-(5-yodo-2-nitrofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 9c

25 Obtención del compuesto intermedio (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-yodo-2-nitrofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



30 M.W. 608.22 C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

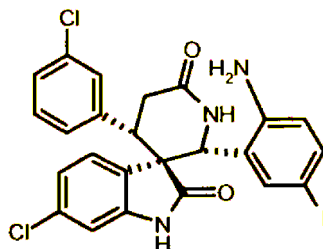
35 A una solución del 1-(5-yodo-2-nitrofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 9b (15 mmoles), en tolueno (40 ml) se le añade el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1 b (2 g, 5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno a 150°C durante 3 h. Después se enfría la solución a temperatura ambiente y se concentra. Se disuelve el residuo en diclorometano (20 ml) y se le añade el ácido trifluoroacético (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 0,5 h, se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:4), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-yodo-2-nitrofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de



sólido amarillo (rendimiento = 1,8 g, 59%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 607,9636; hallado: 607,9638.

#### Ejemplo 9d

- 5 Obtención del compuesto intermedio (2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-amino-5-yodofenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 578.24

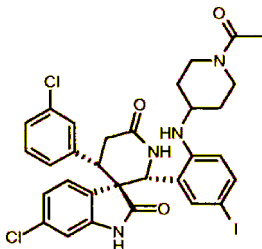
C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

10

- 15 A una suspensión de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-yodo-2-nitrofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica, obtenida en el ejemplo 9c (0,7 g, 1,15 mmoles), en metanol (50 ml) se le añade una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl (0,61 g, 11,5 mmoles, 20 ml) y después Zn en polvo (0,75 g, 11,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h, después se filtra a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado, se extrae con acetato de etilo y diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc y después EtOAc:MeOH = 19:1), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-amino-5-yodofenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,41 g, 61 %); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 577,9894; hallado: 577,9894.
- 20

#### Ejemplo 9e

- 25 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidinilamino)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



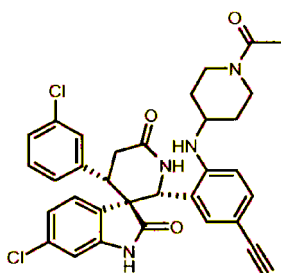
M.W. 703.40

C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

- 30 A una suspensión de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-amino-5-yodofenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica, obtenida en el ejemplo 9d (0,16 g, 0,28 mmoles), en o-xileno (50 ml) se le añade la 1-acetil-4-piperidinona (0,14 g, 1 mmol, Lancaster) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (15 mg). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo (180°C) durante 8 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Al residuo se le añaden metanol (10 ml), ácido acético (1 ml) y NaCNBH<sub>3</sub> (0,1 g, 1,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:MeOH = 9:1), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidinilamino)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,15 g, 76%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 703,0734; hallado: 703,0730.
- 35

#### Ejemplo 10

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidinilamino)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



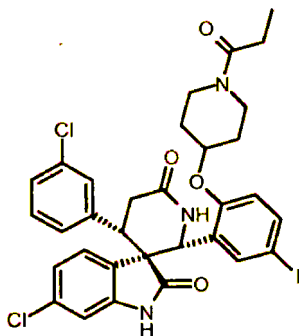
M.W. 601.53

 $C_{33}H_{30}Cl_2N_4O_3$ 

De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidinilamino)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica, obtenida en el ejemplo 9e (0,14 g, 0,2 mmoles), con trimetilsilil-acetileno (39 mg, 0,4 mmoles), CuI (76 mg, 0,4 mmoles), trietilamina (40 mg, 0,4 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (30 mg, 0,04 mmoles) en tetrahydrofurano anhidro y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidinilamino)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,25 g, 84%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{33}H_{30}Cl_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$ : 601,1768; hallado: 601,1767.

Ejemplo 11a

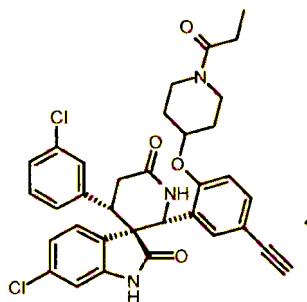
Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-propionil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

M.W. 718.42  $C_{32}H_{30}Cl_2IN_3O_4$ 

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se emplea el cloruro de propionilo (15,4 mg, 0,17 mmoles) como material de partida en lugar de cloruro de acetilo para reaccionar con la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,1 g, 0,15 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, y trietilamina en tetrahydrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-propionil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,11 g, 100%).

Ejemplo 11b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-propionil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

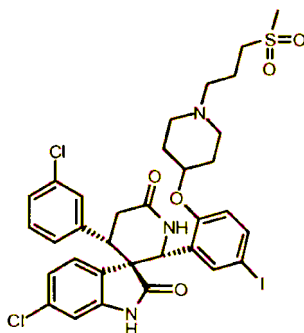


M.W. 616.54  $C_{34}H_{31}Cl_2N_3O_4$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-propionil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica, obtenida en el ejemplo 11 a (0,1 g, 0,14 mmoles), con trimetilsilil-acetileno (0,14 g, 1,4 mmoles), CuI (2 mg), trietilamina (0,42 g, 4,17 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (9,8 mg, 0,014 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-propionil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 10 mg); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{34}H_{31}Cl_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 616,1765; hallado: 616,1760.

#### Ejemplo 12a

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-[1-(3-metanosulfonyl-propil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

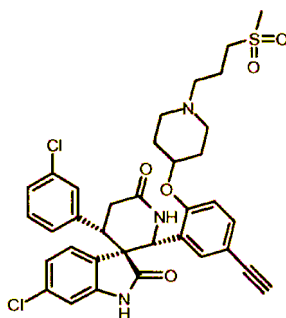


M.W. 782.53  $C_{33}H_{34}Cl_2IN_3O_5S$

A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,1 g, 0,15 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, en etanol (2 ml) se le añaden el metanosulfonato de 3-metanosulfonyl-propilo (54 mg, 0,25 mmoles) (WO 2001/062668) y trietilamina (0,031 ml, 0,225 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 68°C durante 18 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-[1-(3-metanosulfonyl-propil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en bruto, en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 0,1 g).

#### Ejemplo 12b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[1-(3-metanosulfonyl-propil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

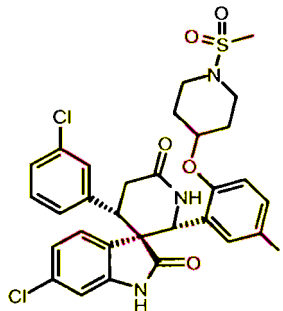


M.W. 680.65 C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-[1-(3-metanosulfonil-propil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica, obtenida en el ejemplo 12a (0,1 g, 0,13 mmoles), con trimetilsilil-acetileno (0,13 ml, 1,3 mmoles), CuI (3 mg), trietilamina (0,39 g, 3,84 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,9 mg, 0,013 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[1-(3-metanosulfonil-propil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido marrón (rendimiento = 39 mg, 45%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 680,1747; hallado: 680,1746.

#### Ejemplo 13a

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-metanosulfonil-4-piperidiniloxi)fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

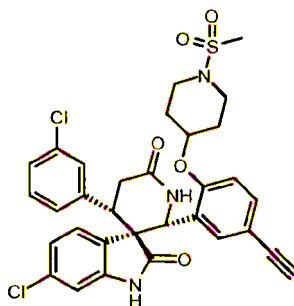


M.W. 740.45 C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>I N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,1 g, 0,15 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, en diclorometano (2 ml) se le añaden la trietilamina (18,3 mg, 0,18 mmoles) y el cloruro de metanosulfonilo (19,1 mg, 0,165 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se diluye la mezcla con diclorometano, se lava con agua. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-metanosulfonil-4-piperidiniloxi)fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,11 g, 99%).

#### Ejemplo 13b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metanosulfonil-4-piperidiniloxi)fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

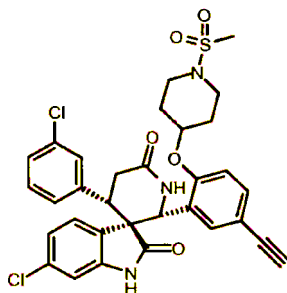


M.W. 638.57  $C_{32}H_{29}Cl_2N_3O_5S$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-metanosulfonyl-4-piperidiniloxi)fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica, obtenida en el ejemplo 13a (0,11 g, 0,15 mmoles), con trimetilsilil-acetileno (0,15 ml, 1,49 mmoles), CuI (3 mg), trietilamina (0,45 g, 4,46 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mg, 0,015 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metanosulfonyl-4-piperidiniloxi)fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 51 mg, 54%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{32}H_{29}Cl_2N_3O_5S + H [(M+H)^+]$ : 638,1278; hallado: 638,1274.

#### Ejemplo 13c

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metanosulfonyl-4-piperidiniloxi)fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

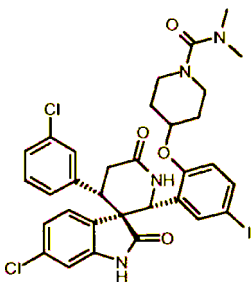


M.W. 638.57  $C_{32}H_{29}Cl_2N_3O_5S$

La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metanosulfonyl-4-piperidiniloxi)fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica, obtenida en el ejemplo 13b (100 mg), se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metanosulfonyl-4-piperidiniloxi)fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (31 mg, 31 %) (RO5246414-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metanosulfonyl-4-piperidiniloxi)fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (34 mg, 34%) (RO5216413-000).

#### Ejemplo 14a

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-5-yodofenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

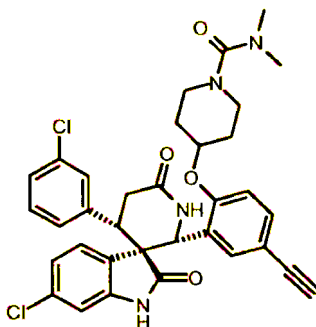


M.W. 733.44 C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se emplea el cloruro de dimetilcarbamilato (17,9 mg, 0,17 mmoles) como material de partida en lugar del cloruro de acetilo para reaccionar con la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,1 g, 0,15 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, y trietilamina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,1 g, 91 %).

#### 10 Ejemplo 14b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

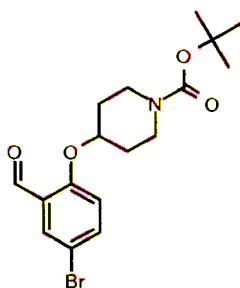


M.W. 631.56 C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica, obtenida en el ejemplo 14a (0,1 g, 0,14 mmoles), con trimetilsilil-acetileno (0,13 g, 1,4 mmoles), CuI (3 mg), trietilamina (0,41 g, 4,08 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (9,5 mg, 0,014 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 35 mg, 41 %); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 631,1874; hallado: 631,1873.

#### 25 Ejemplo 15a

Obtención del compuesto intermedio 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

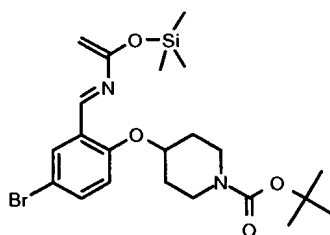


M.W. 384.27 C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>4</sub>

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 4a se hace reaccionar el 5-bromosalicilaldehído (5,65 g, 28 mmoles) (Aldrich) con 4-(tolueno-4-sulfonilo)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5 g, 14 mmoles, ASTATECH) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de goma amarilla (rendimiento = 5,15 g, 51 %).

#### Ejemplo 15b

- 10 Obtención del compuesto intermedio 1-[5-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilo)-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno

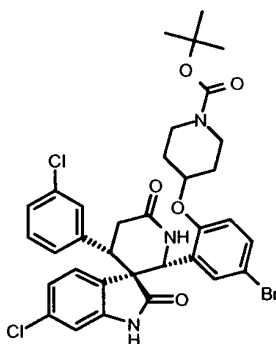


M.W. 497.51 C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se emplea el 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5,5 g, 14,3 mmoles), obtenido en el ejemplo 15a, como material de partida en lugar del 4-(2-formil-4-yodo-fenoximetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo para reaccionar con el 1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazano (3,97 ml, 14,3 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 5,7 ml, 14,3 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,81 ml, 14,3 mmoles), trietilamina (2,59 ml, 18,6 mmoles) y cloruro de acetilo (1,31 ml, 18,6 mmoles), obteniéndose el 1-[5-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilo)-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 15c

- 25 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilo)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

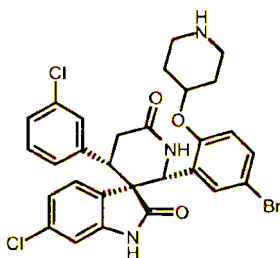


M.W. 715.47 C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 5b (1,8 g, 4,62 mmoles), con el 1-[5-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilo)-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 15b (14,3 mmoles), en tolueno (50 ml) a 140°C durante 6 h, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilo)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 4,1 g, 15%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 714,1132; hallado: 714,1134.

#### 10 Ejemplo 16a

Obtención del compuesto intermedio (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-piperidinilo)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

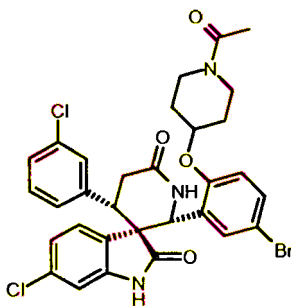


M.W. 615.36 C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 5a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilo)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,13 g, 0,18 mmoles) con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-piperidinilo)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 90 mg, 82%).

#### Ejemplo 16b

- Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidinilo)-5-bromo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



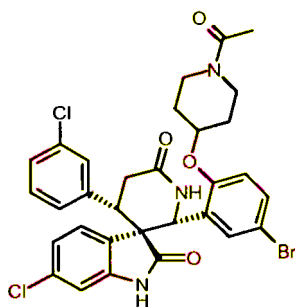
M.W. 657.39 C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 5a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-piperidinilo)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (90 mg, 0,146 mmoles) con cloruro de acetilo (13,8 mg, 0,175 mmoles) y trietilamina en tetrahidrofurano anhidro, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidinilo)-5-bromo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona en forma de sólido blanco (rendimiento = 50 mg, 52%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 656,0713; hallado: 656,0713.

#### Ejemplo 16c

- Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidinilo)-5-bromo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral



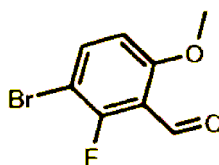


M.W. 657.39  $C_{31}H_{28}Cl_2BrN_3O_4$

5 La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-bromo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (140 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-bromo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (49 mg, 35%) (RO5219468-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-bromofenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (54 mg, 39%) (RO5219469-000).

10 Ejemplo 17a

Obtención del compuesto intermedio 3-bromo-2-fluor-6-metoxi-benzaldehído

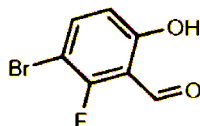


M.W. 233.04  $C_8H_6BrO_2$

15 A una solución del 4-bromo-3-fluoranol (10 g, 48,7 mmoles, Matrix) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añade por goteo a  $-78^\circ\text{C}$  la diisopropilamina de litio (32,5 ml, 1,8 M en THF, 58,4 mmoles) durante un período de 15 min. Se agita la mezcla a  $-78^\circ\text{C}$  durante 20 min más. Después se le añade en una porción la N,N-dimetilformamida (4,53 ml, 58,4 mmoles). Se agita la mezcla a  $-78^\circ\text{C}$  durante 10 min, se trata con ácido acético (12 g, 194 mmoles) y después se le añade agua (61 ml). Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:4), obteniéndose el 3-bromo-2-fluor-6-metoxibenzaldehído en forma de sólido amarillo (rendimiento = 10 g, 89%).

25 Ejemplo 17b

Obtención del compuesto intermedio 3-bromo-2-fluor-6-hidroxi-benzaldehído

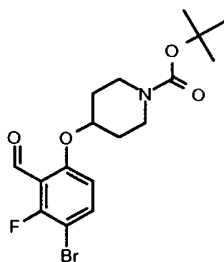


M.W. 219.01  $C_7H_4BrFO_2$

30 A una solución del 3-bromo-2-fluor-6-metoxi-benzaldehído (9,8 g, 42,06 mmoles) en diclorometano (200 ml) se le añade por goteo a  $-50^\circ\text{C}$  una solución (1 M) de  $BBr_3$  (126 ml, 126 mmoles) en diclorometano. Se calienta la mezcla gradualmente a temperatura ambiente, se agita durante 1 h y se trata con agua. Se extrae la mezcla con diclorometano, tres veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose el 3-bromo-2-fluor-6-hidroxi-benzaldehído en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 9 g, 98%).

Ejemplo 17c

Obtención del compuesto intermedio 4-(4-bromo-3-fluor-2-formil-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

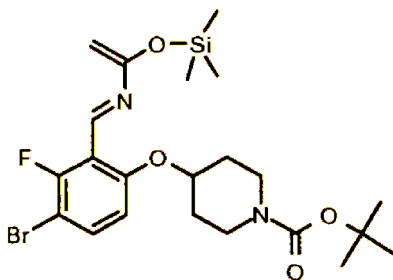


M.W. 402.26 C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>BrFNO<sub>4</sub>

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 4a se hace reaccionar el 3-bromo-2-fluor-6-hidroxi-benzaldehído (3,69 g, 16,8 mmoles) con 4-(tolueno-4-sulfonilo)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (4 g, 11,2 mmoles, ASTATECH) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el 4-(4-bromo-3-fluor-2-formil-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite marrón (rendimiento = 4,23 g, 94%).

10 Ejemplo 17d

Obtención del compuesto intermedio 1-[3-bromo-6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilo)-2-fluor-fenil]-3-trimetil-sililo-2-aza-1,3-butadieno



15

M.W. 515.50 C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si

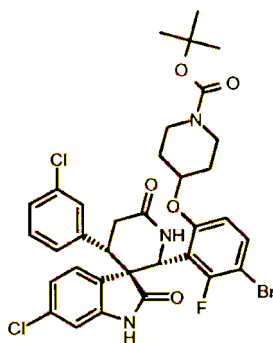
- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se emplea el 4-(4-bromo-3-fluor-2-formil-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (4,22 g, 10,5 mmoles) como material de partida en lugar del 4-(2-formil-4-yodofenoximetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo para reaccionar con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (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), obteniéndose el 1-[3-bromo-6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilo)-2-fluor-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

25

Ejemplo 17e

30 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilo)-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

30

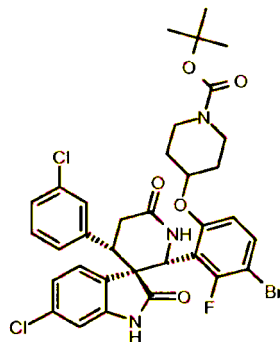


M.W. 733.46  $C_{34}H_{33}BrCl_2FN_3O_5$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e se hace reaccionar a 140°C durante 6 h el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 5b (1,36 g, 3,5 mmoles), con el 1-[3-bromo-6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (10,5 mmoles) en tolueno (30 ml), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 0,7 g, 28%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{34}H_{33}BrCl_2FN_3O_5 + H [(M+H)^+]$ : 732,1038; hallado: 732,1035

#### Ejemplo 17f

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

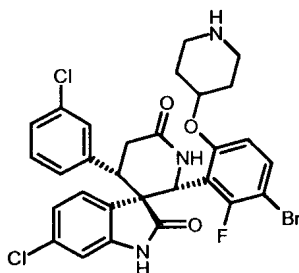


M.W. 733.46  $C_{34}H_{33}BrCl_2FN_3O_5$

La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (87 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido ligeramente amarillo (37 mg, 43%) (RO5219470-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-2'-[3-bromo-6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido ligeramente amarillo (28 mg, 32%) (RO5219473-000).

#### Ejemplo 18a

Obtención del compuesto intermedio (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluor-6-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

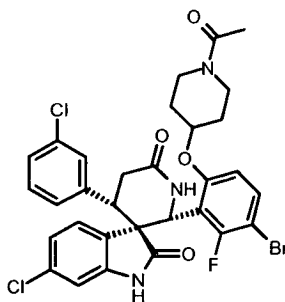


M.W. 633.35  $C_{29}H_{25}BrCl_2FN_3O_3$

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-(tertbutoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,6 g, 0,818 mmoles) con el ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluor-6-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,5 g, 98%).

10 Ejemplo 18b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[6-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-3-bromo-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



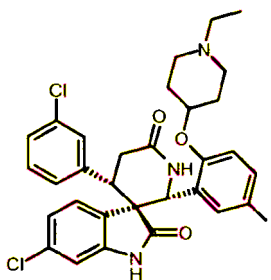
M.W. 675.38  $C_{31}H_{27}BrCl_2FN_3O_4$

15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluor-6-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,1 g, 0,158 mmoles) con cloruro de acetilo (14,9 mg, 0,189 mmoles) y trietilamina en tetrahidrofurano anhidro, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[6-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-3-bromo-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 48 mg, 45%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{27}BrCl_2FN_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 674,0619; hallado: 674,0617.

20

Ejemplo 19a

25 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-etil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

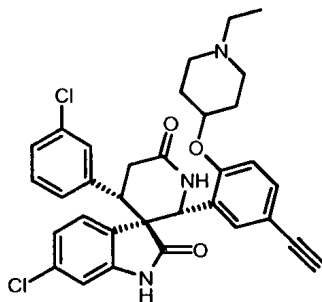


M.W. 690.41  $C_{31}H_{30}Cl_2IN_3O_3$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 7 se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,17 g, 0,257 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, con acetaldehído (22 mg, 0,514 mmoles) y NaCNBH<sub>3</sub> (22,5 mg, 0,39 mmoles) en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-etil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 80 mg, 45%).

#### Ejemplo 19b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-etil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

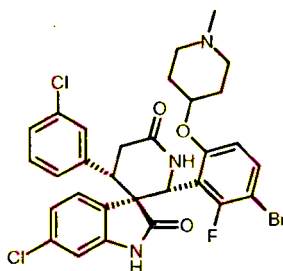


**M.W. 588.53 C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>**

De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-etil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (80 mg, 0,116 mmoles) con trimetilsilil-acetileno (0,114 g, 1,16 mmoles), CuI (5 mg), trietilamina (0,35 g, 3,46 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (8 mg, 0,012 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-etinil-4-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 54 mg, 79%) EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 588,1815; hallado: 588,1818.

#### 20 Ejemplo 20a

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluor-6-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

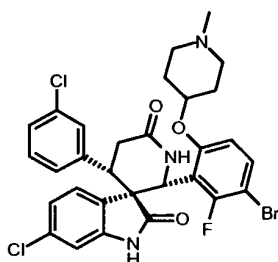


**M.W. 647.37 C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>BrCl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>**

De manera similar al método descrito en el ejemplo 7 se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluor-6-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,12 g, 0,189 mmoles), obtenida en el ejemplo 18a, con formaldehído (al 37 % en peso, Aldrich, 0,028 ml, 0,38 mmoles) y NaCNBH<sub>3</sub> (18 mg, 0,28 mmoles) en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluor-6-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 25 mg, 20%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>BrCl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 646,0670; hallado: 646,0674.

#### 35 Ejemplo 20b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluor-6-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

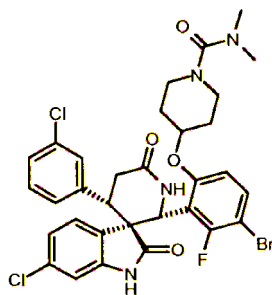


M.W. 647.37 C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>BrCl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

5 La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluor-6-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (105 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluor-6-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco mate (39 mg, 37%) (RO5221404-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-2'-[3-bromo-2-fluor-6-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido ligeramente amarillo (41 mg, 39%) (RO5221405-000).

10 Ejemplo 21a

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

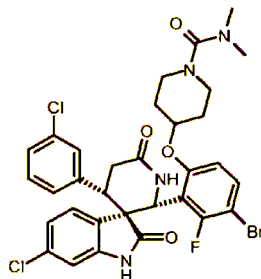


15 M.W. 704.42 C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>BrCl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluor-6-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (42 mg, 0,066 mmoles), obtenida en el ejemplo 18a, con el cloruro de dimetilcarbamoil (8,54 mg, 0,079 mmoles) y trimetilamina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 27 mg, 58%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>BrCl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 703,0885; hallado: 703,0882.

25 Ejemplo 21b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

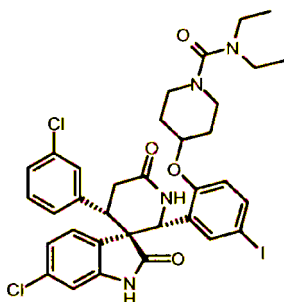


30 M.W. 704.42 C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>BrCl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinilo)-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (100 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinilo)-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco mate (28 mg, 28%) (R05219463-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-2'-[3-bromo-6-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinilo)-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido ligeramente amarillo (23 mg, 23%) (R05219466-000).

#### 10 Ejemplo 22a

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dietilcarbamoil-4-piperidinilo)-5-yodofenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

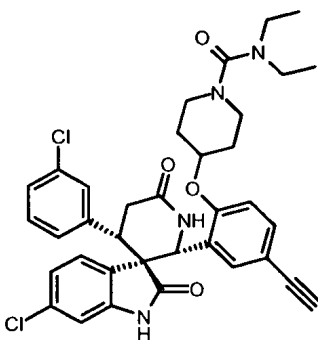


M.W. 761.49 C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se emplea el cloruro de dietilcarbamoil (24,6 mg, 0,18 mmoles) como material de partida en lugar de cloruro de acetilo para reaccionar con la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidinilo)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,1 g, 0,15 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, y trietilamina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dietilcarbamoil-4-piperidinilo)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 50 mg, 36%).

#### 20 Ejemplo 22b

25 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dietilcarbamoil-4-piperidinilo)-5-etinilfenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



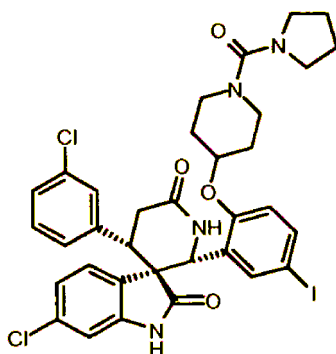
M.W. 659.61 C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dietilcarbamoil-4-piperidinilo)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (50 mg, 0,066 mmoles) con trimetilsilil-acetileno (64,7 mg, 0,66 mmoles), CuI (5 mg), trietilamina (0,2 g, 1,97 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (4,56 mg, 0,0066 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dietilcarbamoil-4-piperidinilo)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 36 mg, 83%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 659,2187; hallado: 659,2192.

Ejemplo 23a

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-{5-yodo-2-[1-(pirrolidina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

5



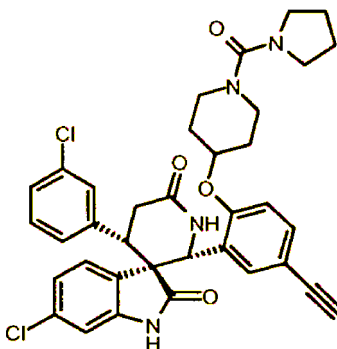
M.W. 759.48  $C_{34}H_{33}Cl_2IN_4O_4$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se emplea el cloruro de 1-pirrolidinacarbonilo (24,2 mg, 0,18 mmoles) como material de partida en lugar de cloruro de acetilo para reaccionar con la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,1 g, 0,15 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, y trietilamina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-{5-yodo-2-[1-(pirrolidina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 90 mg, 82%); EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{34}H_{33}Cl_2IN_4O_4 + H [(M+H)^+]$ : 759,0997; hallado: 759,1002.

15

Ejemplo 23b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-{5-etinil-2-[1-(pirrolidina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 657.60  $C_{36}H_{34}Cl_2N_4O_4$

20

De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-[1-(pirrolidina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (90 mg, 0,118 mmoles) con trimetilsilil-acetileno (0,117 g, 1,18 mmoles), CuI (5 mg), trietilamina (0,36 g, 3,55 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,3 mg, 0,012 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[1-(pirrolidina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 8 mg, 10%); EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{36}H_{34}Cl_2N_4O_4 + H [(M+H)^+]$ : 657,2030; hallado: 657,2034.

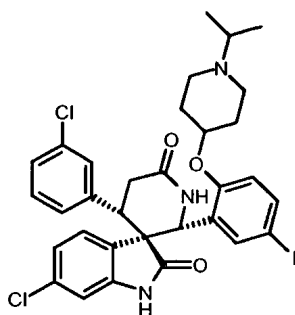
25

Ejemplo 24a

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-isopropil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

30



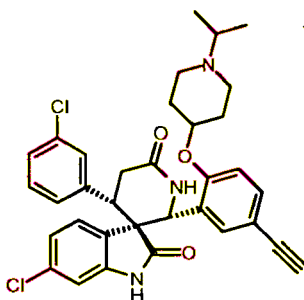


M.W. 704.44  $C_{32}H_{32}Cl_2IN_3O_3$

- 5 A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxy)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,1 g, 0,15 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añaden la trietilamina (30,5 mg, 0,3 mmoles) y el 2-yodopropano (77 mg, 0,45 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 75°C durante 24 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se lava con agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-isopropil-4-piperidiniloxy)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en bruto, en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 80 mg, 73%).

#### Ejemplo 24b

- 15 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-isopropil-4-piperidiniloxy)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

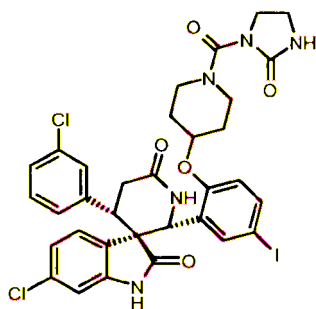


M.W. 602.56  $C_{34}H_{33}Cl_2N_3O_3$

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-isopropil-4-piperidiniloxy)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (80 mg, 0,11 mmoles) con trimetilsilil-acetileno (0,11 g, 1,1 mmoles), CuI (5 mg), trietilamina (0,34 g, 3,3 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (8 mg, 0,012 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-isopropil-4-piperidiniloxy)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 10 mg, 15%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{34}H_{33}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 602,1972; hallado: 602,1977.

#### Ejemplo 25a

- 30 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-[1-(2-oxo-imidazolidina-1-carbonil)-4-piperidiniloxy]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

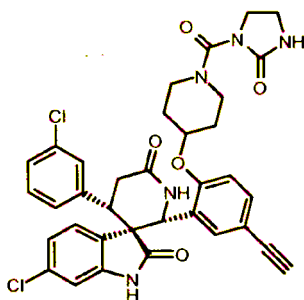


M.W. 774.45  $C_{33}H_{30}Cl_2IN_5O_5$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se emplea la 1-clorocarbonil-2-imidazolidinona (40,4 mg, 0,27 mmoles) (Aldrich) como material de partida en lugar de cloruro de acetilo para reaccionar con la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,15 g, 0,23 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, y trietilamina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-[1-(2-oxo-imidazolidina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,12 g, 71 %).

#### Ejemplo 25b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[1-(2-oxo-imidazolidina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

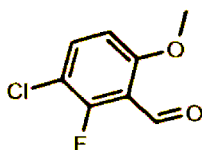


M.W. 672.57  $C_{35}H_{31}Cl_2N_5O_5$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-[1-(2-oxo-imidazolidina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,12 g, 0,15 mmoles) con trimetilsilil-acetileno (0,15 g, 1,55 mmoles), CuI (5 mg), trietilamina (0,47 g, 4,65 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (11 mg, 0,016 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[1-(2-oxo-imidazolidina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 25 mg, 25%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{35}H_{31}Cl_2N_5O_5 + H [(M+H)^+]$ : 672,1775; hallado: 672,1774.

#### Ejemplo 26a

Obtención del compuesto intermedio 3-cloro-2-fluor-6-metoxi-benzaldehído

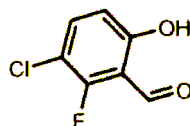


M.W. 188.59  $C_8H_6ClFO_2$

- 5 A una solución del 4-cloro-3-fluoranol (10,2 g, 63,5 mmoles, Oakwood) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añade por goteo a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante un período de 15 min la diisopropilamina de litio (42,3 ml, 1,8 M en THF, 76,2 mmoles). Se agita la mezcla a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 20 min más. Se le añade en una porción la N,N-dimetil-formamida (5,9 ml, 76,2 mmoles). Se agita la mezcla a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 10 min, se trata con ácido acético (15,6 g, 254 mmoles) y después se le añade agua (80 ml). Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se concentra, obteniéndose el 3-cloro-2-fluor-6-metoxi-benzaldehído en forma de sólido amarillo (rendimiento = 10 g, 85%)

#### Ejemplo 25b

- 10 Obtención del compuesto intermedio 3-cloro-2-fluor-6-hidroxi-benzaldehído



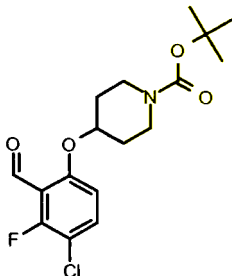
M.W. 174.56  $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClFO}_2$

- 15 A una solución del 3-cloro-2-fluor-6-metoxi-benzaldehído (10 g, 53,2 mmoles) en diclorometano (200 ml) se le añade por goteo a  $-78^{\circ}\text{C}$  una solución (1 M) de  $\text{BBr}_3$  (159 ml, 159 mmoles) en diclorometano. Se calienta la mezcla gradualmente a temperatura ambiente, se agita durante 1 h y se trata con agua. Se extrae la mezcla con diclorometano, tres veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $\text{MgSO}_4$ , se concentran, formándose un residuo. Se tritura el residuo con diclorometano y hexanos, obteniéndose el 3-cloro-2-fluor-6-hidroxi-benzaldehído en forma de sólido marrón (rendimiento = 2,07 g, 22%)

20

#### Ejemplo 25c

Obtención del compuesto intermedio 4-(4-cloro-3-fluor-2-formil-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



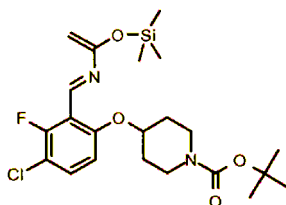
25

M.W. 357.81  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClFNO}_4$

- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 4a se hace reaccionar el 3-cloro-2-fluor-6-hidroxibenzaldehído (2,07 g, 11,8 mmoles) con el 4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3,51 g, 9,88 mmoles, ASTATECH) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el 4-(4-cloro-3-fluor-2-formil-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite marrón (rendimiento = 3,75 g, 84%).

#### Ejemplo 25d

- 35 Obtención del compuesto intermedio 1-[6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-3-cloro-2-fluor-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

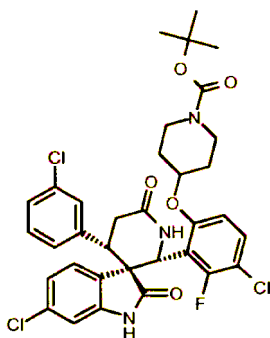


M.W. 471.05  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{ClFN}_2\text{O}_4\text{Si}$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se emplea el 4-(4-cloro-3-fluor-2-formil-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3,75 g, 10,5 mmoles) como material de partida en lugar del 4-(2-formil-4-yodofenoximetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo para reaccionar con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,18 ml, 10,5 mmoles), n-butillitio (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), obteniéndose el 1-[6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-3-cloro-2-fluor-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 25e

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-3-cloro-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

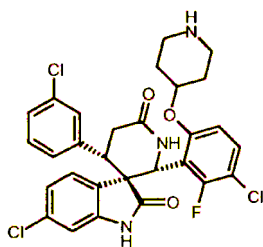


M.W. 689.01  $C_{34}H_{33}Cl_3FN_3O_5$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e se hace reaccionar a 140°C durante 6 h el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 5b (1,63 g, 4,2 mmoles), con el 1-[6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-3-cloro-2-fluor-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (10,5 mmoles) en tolueno (50 ml), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-3-cloro-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 1,13 g, 39%); EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{34}H_{33}Cl_3FN_3O_5 + H [(M+H)^+]$ : 688,1543; hallado: 688,1541.

#### Ejemplo 26a

Obtención del compuesto intermedio (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[3-cloro-2-fluor-6-(4-piperidiniloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

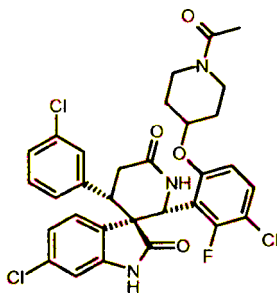


M.W. 588.90  $C_{29}H_{25}Cl_3FN_3O_3$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-3-cloro-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (1,0 g, 1,45 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[3-cloro-2-fluor-6-(4-piperidiniloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,85 g, 100%).

#### Ejemplo 26b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[6-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-3-cloro-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

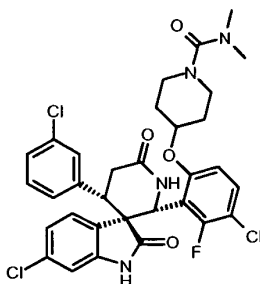


M.W. 630.93  $C_{31}H_{27}Cl_3FN_3O_4$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[3-cloro-2-fluor-6-(4-piperidiniloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (72,5 mg, 0,123 mmoles) con cloruro de acetilo (11,6 mg, 0,148 mmoles) y trietilamina en tetrahidrofurano anhidro, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[6-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-3-cloro-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 30 mg, 39%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{27}Cl_3FN_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 630,1124; hallado: 630,1128.

#### 10 Ejemplo 27

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[3-cloro-6-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-4'-(3-clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

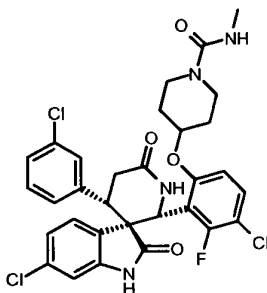


M.W. 659.97  $C_{32}H_{30}Cl_3FN_4O_4$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[3-cloro-2-fluor-6-(4-piperidiniloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (87,7 mg, 0,149 mmoles), obtenida en el ejemplo 26a, con el cloruro de dimetilcarbamilo (19,2 mg, 0,178 mmoles) y trimetilamina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[3-cloro-6-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluorfenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 51 mg, 52%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{32}H_{30}Cl_3FN_4O_4 + H [(M+H)^+]$ : 659,1390; hallado: 659,1392.

#### 25 Ejemplo 28

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[3-cloro-6-(1-metilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-4'-(3-clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

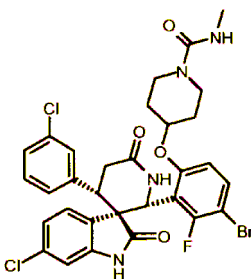


M.W. 645.94  $C_{32}H_{28}Cl_3FN_4O_4$

A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[3-cloro-2-fluor-6-(4-piperidiniloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,1 g, 0,17 mmoles), obtenida en el ejemplo 26a, en diclorometano (2 ml) se le añade la trietilamina (34,3 mg, 0,34 mmoles) y el isocianato de metilo (11,6 mg, 0,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se diluye la mezcla con diclorometano, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. Se tritura el residuo con diclorometano y hexanos, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[3-cloro-6-(1-metilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 23 mg, 21 %). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 645,1233; hallado: 645,1232.

#### Ejemplo 29

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-metilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

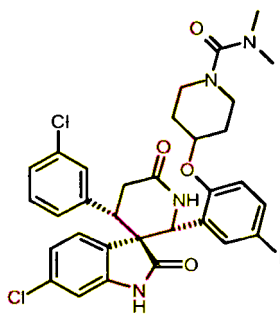


M.W. 690.39 C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>BrCl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 28 se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluor-6-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (40 mg, 0,063 mmoles), obtenida en el ejemplo 18a, con trietilamina e isocianato de metilo (4,3 mg, 0,076 mmoles), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-metilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 37 mg, 85%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>BrCl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 689,0728; hallado: 689,0732.

#### Ejemplo 30

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-5-yodofenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

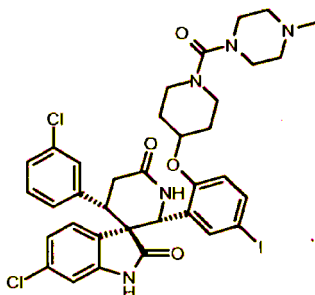


M.W. 733.43 C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,1 g, 0,15 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, con cloruro de dimetilcarbamoil (19,5 mg, 0,18 mmoles) y trimetilamina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 75 mg, 68%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 733,0840; hallado: 733,0841.

#### Ejemplo 31a

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-[1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

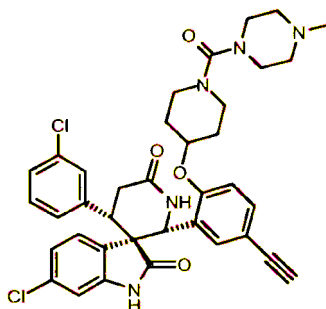


M.W. 788.52 C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>I<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,15 g, 0,23 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, con el cloruro de 4-metilpiperazina-1-carbonilo (44,5 mg, 0,27 mmoles) y trimetilamina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-[1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de goma amarilla (rendimiento = 0,19 g, 99%).

#### Ejemplo 31 b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

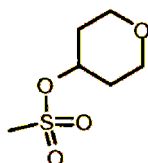


M.W. 686.64 C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-[1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,18 g 0,23 mmoles) con trimetilsilil-acetileno (0,23 g, 2,28 mmoles), CuI (5 mg), trietilamina (0,69 g, 6,8 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (16 mg, 0,023 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido marrón (rendimiento = 0,12 g, 71%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 686,2296; hallado: 686,2295.

#### Ejemplo 32a

Obtención del compuesto intermedio metanosulfonato de tetrahidropiran-4-ilo

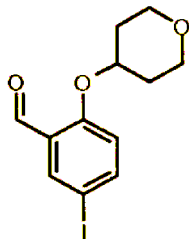


M.W. 180.22 C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>S

- 5 A una solución del 4-hidroxitetrahidropirano (4,5 g, 44 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (90 ml) se le añaden a 0°C la trietilamina (5,4 g, 53 mmoles) y el cloruro de metanosulfonilo (3,73 ml, 48 mmoles, Aldrich). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se vierte la mezcla sobre agua, se extrae con diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra, obteniéndose el metanosulfonato de tetrahidropiran-4-ilo en bruto, en forma de sólido blanco (rendimiento = 8 g, 100%). Una transformación similar se ha descrito en Suto, M.J. y col., en J. Med. Chem. 2484, 1991.

10 Ejemplo 32b

Obtención del compuesto intermedio 5-yodo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzaldehído

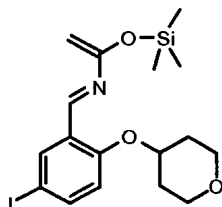


M.W. 332.14 C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>IO<sub>3</sub>

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 4a se hace reaccionar el 5-yodosalicilaldehído (3 g, 12,1 mmoles) (Aldrich) con metanosulfonato de tetrahidropiran-4-ilo (4 g, 22 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el 5-yodo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzaldehído en forma de sólido amarillo (rendimiento = 3,4 g, 85%).

20 Ejemplo 32c

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-yodo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



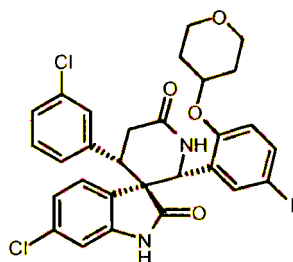
M.W. 445.38 C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>INO<sub>3</sub>Si

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se emplea el 5-yodo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzaldehído (3,3 g, 10 mmoles) como material de partida en lugar del 4-(2-formil-4-yodo-fenoximetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo para reaccionar 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 (1,36 g, 13,6 mmoles) y cloruro de acetilo (1 g, 13,6 mmoles), obteniéndose el 1-[5-yodo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

30 Ejemplo 32d

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



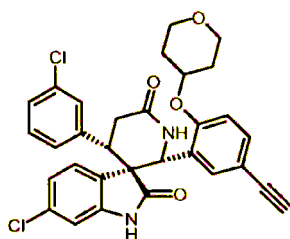


M.W. 663.33  $C_{29}H_{25}Cl_2IN_2O_4$

5 Se añade el E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 5b (1,2 g, 3 mmoles), a una solución de 1-[5-yodo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (10 mmoles) en tolueno (30 ml). Se calienta la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno a 140°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se concentra. Se diluye el residuo con diclorometano (10 ml) y después se le añade el ácido trifluoracético (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentra. Se neutraliza el residuo a pH 7 con una solución acuosa de  $NaHCO_3$ . Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía ( $EtOAc:CH_2Cl_2 = 1:1$ ), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 1,5 g, 75%). EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{29}H_{25}Cl_2IN_2O_4 + H [(M+H)^+]$ : 663,0309; hallado: 663,0309.

15 Ejemplo 33a

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

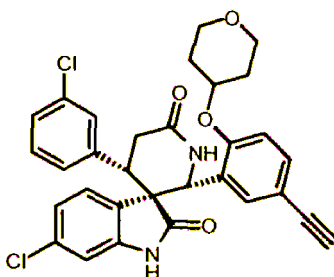


M.W. 561.46  $C_{31}H_{26}Cl_2N_2O_4$

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (1,3 g, 1,97 mmoles) con trimetilsilil-acetileno (0,4 g, 3,94 mmoles),  $CuI$  (0,75 g, 3,94 mmoles), trietilamina (0,4 ml, 3,94 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,28 g, 0,39 mmoles), después se trata con una solución acuosa de  $NaOH$  en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,62 g, 56%). EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{26}Cl_2N_2O_4 + H [(M+H)^+]$ : 561,1343; hallado: 561,1342.

30 Ejemplo 33b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

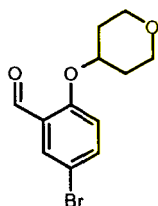


M.W. 561.46  $C_{31}H_{26}Cl_2N_2O_4$

5 La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,6 g) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco mate (0,177 g, 30%) (RO5236850-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco mate (0,176 g, 29%) (RO5236849-000).

10 Ejemplo 34a

Obtención del compuesto intermedio 5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzaldehído



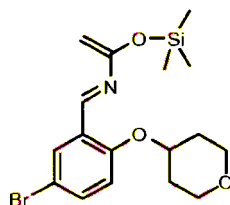
M.W. 285.14  $C_{12}H_{13}BrO_3$

15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 4a se hace reaccionar el 5-bromosalicilaldehído (3 g, 15 mmoles) (Aldrich) con metanosulfonato de tetrahidropiran-4-ilo (4 g, 22 mmoles), obtenido en el ejemplo 32a, y  $K_2CO_3$  en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el 5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzaldehído en forma de sólido amarillo (rendimiento = 2,86 g, 67%).

20

Ejemplo 34b

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



M.W. 398.38  $C_{17}H_{24}BrNO_3Si$

25

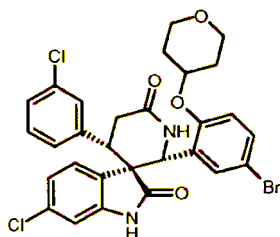
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se emplea el 5-bromo-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-benzaldehído (2,86 g, 10 mmoles) como material de partida en lugar del 4-(2-formil-4-yodo-fenoximetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo para reaccionar con el 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazano (1,6 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,36 g, 13,6 mmoles) y cloruro de acetilo (1 g, 13,6 mmoles), obteniéndose el 1-[5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

30

Ejemplo 34c

35

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

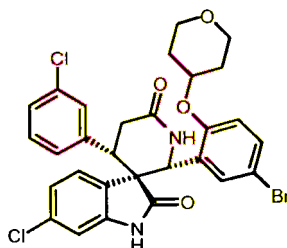


M.W. 616.34  $C_{29}H_{25}BrCl_2N_2O_4$

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar a 140°C el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 5b (1,0 g, 2,5 mmoles), con el 1-[5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (4 g, 10 mmoles) en tolueno y después se trata con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,76 g, 49%) EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{29}H_{25}BrCl_2N_2O_4 + H [(M+H)^+]$ : 615,0448; hallado: 615,0444.

#### Ejemplo 34d

15 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

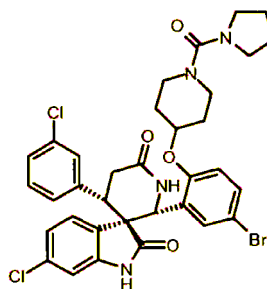


M.W. 616.34  $C_{29}H_{25}BrCl_2N_2O_4$

20 La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,7 g) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido amarillo (0,208 g, 30%) (RO5249032-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-2'-[5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido amarillo (0,21 g, 30%) (RO5249031-000).

#### Ejemplo 35a

30 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[1-(1-pirrolidina-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

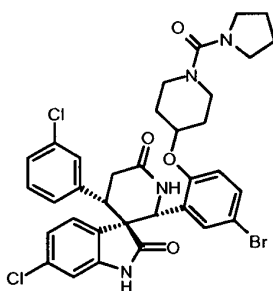


M.W. 712.47  $C_{34}H_{33}BrCl_2N_4O_4$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se emplea el cloruro de 1-pirrolidinacarbonilo (26 mg, 0,195 mmoles) como material de partida en lugar del cloruro de acetilo para reaccionar con la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,1 g, 0,16 mmoles), obtenida en el ejemplo 16a, y trietilamina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[1-(1-pirrolidina-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 54 mg, 82%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 711,1135; hallado: 711,1133.

#### Ejemplo 35b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[1-(1-pirrolidina-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

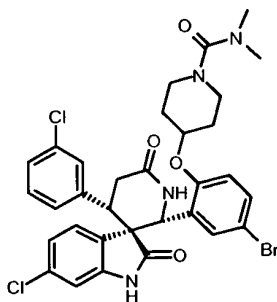


M.W. 712.47 C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[1-(1-pirrolidina-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (140 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[1-(1-pirrolidina-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido ligeramente amarillo (38 mg, 27%) (R05221431-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-2'-[5-bromo-2-[1-(1-pirrolidina-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido ligeramente amarillo (37 mg, 26%) (R05221430-000).

#### Ejemplo 36

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-dimetilcarbamoi-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

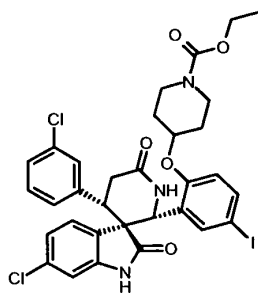


M.W. 686.43 C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se emplea el cloruro de dimetilcarbamilato (25 mg, 0,234 mmoles) como material de partida en lugar del cloruro de acetilo para reaccionar con la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,12 g, 0,195 mmoles), obtenida en el ejemplo 16a, y trietilamina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-dimetilcarbamoi-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 87 mg, 65%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 685,0979; hallado: 685,0975.

#### Ejemplo 37

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-etoxicarbonil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

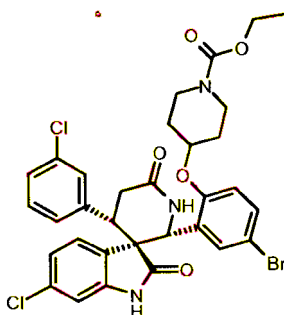


M.W. 734.41  $C_{32}H_{30}Cl_2IN_3O_5$

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,15 g, 0,23 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, con el cloroformiato de etilo (29,4 mg, 0,27 mmoles) y trimetilamina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-etoxicarbonil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 0,11 g, 65%); EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{32}H_{30}Cl_2IN_3O_5 + H [(M+H)^+]$ : 734,0680; hallado: 734,0682.

#### 10 Ejemplo 38

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-etoxicarbonil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

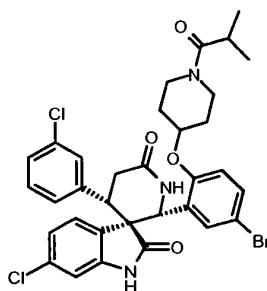


M.W. 687.42  $C_{32}H_{30}BrCl_2N_3O_5$

15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,11 g, 0,179 mmoles), obtenida en el ejemplo 16a, con el cloroformiato de etilo (23,3 mg, 0,214 mmoles) y trietilamina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-etoxicarbonil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 17 mg, 14%); EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{32}H_{30}BrCl_2N_3O_5 + H [(M+H)^+]$ : 686,0819; hallado: 686,0814.

#### 20 Ejemplo 39

25 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-isobutiril-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

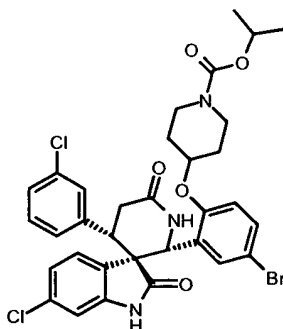


M.W. 685.44  $C_{33}H_{32}BrCl_2N_3O_4$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (50 mg, 0,081 mmoles), obtenida en el ejemplo 16a, con el cloruro de isobutirilo (10 mg, 0,097 mmoles) y trietilamina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-isobutiril-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 42 mg, 76%). EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{33}H_{32}BrCl_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 684,1026; hallado: 684,1025.

#### 10 Ejemplo 40

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-isopropoxycarbonil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

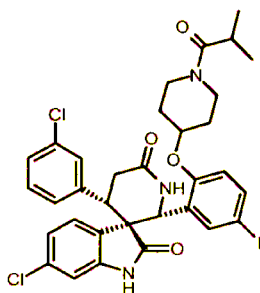


M.W. 701.44  $C_{33}H_{32}BrCl_2N_3O_5$

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,1 g, 0,16 mmoles), obtenida en el ejemplo 16a, con el cloroformiato de isopropilo (0,19 ml, 0,196 mmoles) y trietilamina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-isopropoxycarbonil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 27 mg, 24%); EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{33}H_{32}BrCl_2N_3O_5 + H [(M+H)^+]$ : 700,0975; hallado: 700,0972.

#### Ejemplo 41

- 25 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-isobutiril-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

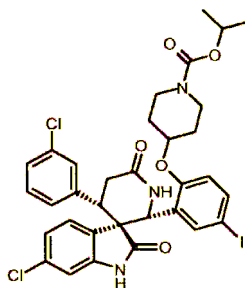


M.W. 732.44  $C_{33}H_{32}Cl_2IN_3O_4$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,15 g, 0,23 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, con el cloruro de isobutirilo (29 mg, 0,27 mmoles) y trimetilamina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-isobutiril-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 91 mg, 54%); EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{33}H_{32}Cl_2IN_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 732,0888; hallado: 732,0892.

#### 10 Ejemplo 42

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-isopropoxycarbonil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

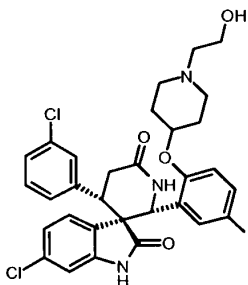


M.W. 748.44  $C_{33}H_{32}Cl_2IN_3O_5$

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,1 g, 0,15 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, con el cloroformiato de isopropilo (0,15 ml, 0,15 mmoles) y trimetilamina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-isopropoxycarbonil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 54 mg, 48%). EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{33}H_{32}Cl_2IN_3O_5 + H [(M+H)^+]$ : 748,0837; hallado: 748,0835.

#### Ejemplo 43

- 25 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-[1-(2-hidroxi-etil)-4-piperidiniloxi]-5-yodofenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

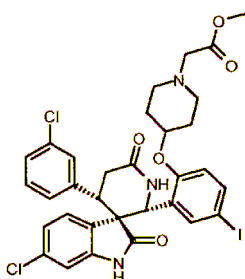


M.W. 706.40  $C_{31}H_{30}Cl_2IN_3O_4$

5 A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,1 g, 0,15 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, en etanol (2 ml) se le añaden la trietilamina (45,7 mg, 0,46 mmoles) y el 2-bromoetanol (42,4 mg, 0,345 mmoles) (Aldrich). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 18 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (MeOH:EtOAc:NEt<sub>3</sub> = 12:88:5), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-[1-(2-hidroxietil)-4-piperidiniloxi]-5-yodofenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 36 mg, 34%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 706,0731; hallado: 706,0729.

#### Ejemplo 44

15 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-metoxicarbonilmetil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

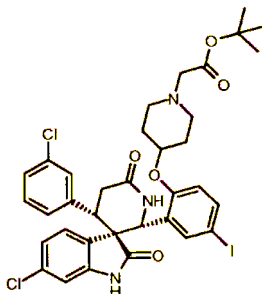


M.W. 734.41 C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

20 A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,36 g, 0,54 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, en etanol (2 ml) se le añaden la trietilamina (0,15 ml, 1,08 mmoles) y bromoacetato de metilo (0,124 g, 0,81 mmoles) (Aldrich). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 h, después se enfría a temperatura ambiente. Se reparte la mezcla entre diclorometano y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (MeOH:EtOAc = 7:93), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-metoxicarbonilmetil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 0,21 g, 53%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 734,0680; hallado: 734,0683.

#### 30 Ejemplo 45

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-tert-butoxicarbonilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 776.49 C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

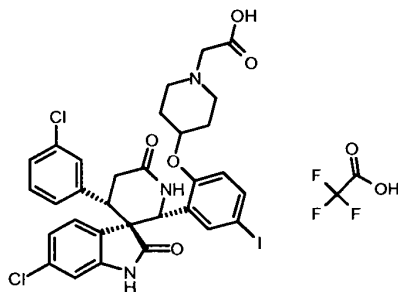
35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 44 se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,32 g, 0,48 mmoles), obtenida en el ejemplo 5a, con el bromoacetato de tert-butilo (0,14 g, 0,72 mmoles) y trietilamina en etanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-tert-butoxicarbonilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 0,25 g, 67%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 776,1150; hallado: 776,1147.



Ejemplo 46

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-hidroxicarbonilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

5



M.W. 720.38  $C_{31}H_{28}Cl_2IN_3O_5$

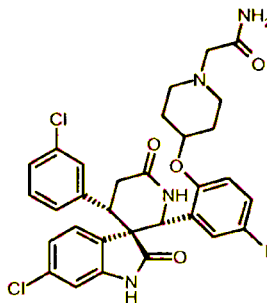
A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-tert-butoxicarbonilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,22 g, 0,28 mmoles) en diclorometano (2 ml) se le añade el ácido trifluoroacético (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h y se concentra. Se tritura el residuo con diclorometano y hexanos, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-hidroxicarbonilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sal trifluoroacetato: sólido amarillo (rendimiento = 0,18 g); EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{28}Cl_2IN_3O_5 + H [(M+H)^+]$ : 720,0524; hallado: 720,0525.

10

15

Ejemplo 47a

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-carbamoilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodofenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 719.40  $C_{31}H_{29}Cl_2IN_4O_4$

20

A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-hidroxicarbonilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (50 mg, 0,069 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) se le añaden el EDCI (26,5 mg, 0,139 mmoles), HOBT (18,8 mg, 0,139 mmoles), diisopropiletilamina (35,9 mg, 0,278 mmoles),  $NH_4Cl$  (7,4 mg, 0,278 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 1 h, después se enfría a temperatura ambiente. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (MeOH:EtOAc = 8:92), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-carbamoilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 25,6 mg, 51 %) EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{29}Cl_2IN_4O_4 + H [(M+H)^+]$ : 719,0684; hallado: 719,0690.

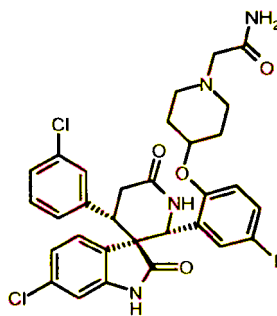
25

30

Ejemplo 47b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-carbamoilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodofenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

35

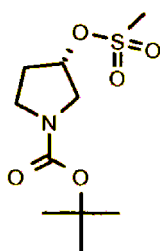


M.W. 719.40 C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

5 La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-carbamoilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,3 g) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-carbamoilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido ligeramente amarillo (83 mg, 28%) (RO5236850-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-2'-[2-(1-carbamoilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido ligeramente amarillo (88 mg, 29%) (RO5249057-000).

10 Ejemplo 48a

Obtención del compuesto intermedio (S)-3-metanosulfoniloxi-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

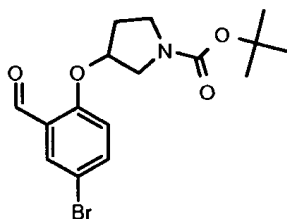


M.W. 265.33 C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S

15 A una solución de la (S)-1-tert-butoxicarbonil-3-hidroxipirrolidina (7,7 g, 41 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (130 ml) se le añaden a 0°C la trietilamina (10,4 g, 103 mmoles) y el cloruro de metanosulfonilo (8 g, 70 mmoles, Aldrich). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se vierte la mezcla sobre agua, se extrae con diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra, obteniéndose el (S)-3-metanosulfoniloxi-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en bruto, en forma de aceite amarillo (rendimiento = 11 g, 100%).

20 Ejemplo 48b

25 Obtención del compuesto intermedio (R/S)-3-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



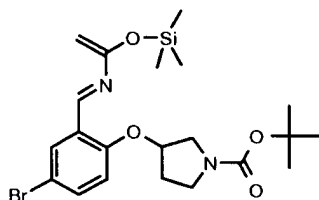
M.W. 370.25 C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>4</sub>

30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 4a se hace reaccionar el 5-bromosalicilaldehído (3,6 g, 18 mmoles) (Aldrich) con el (S)-3-metanosulfoniloxi-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (5,3 g, 20 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en

N,N-dimetilformamida, obteniéndose el (R/S)-3-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite anaranjado (rendimiento = 3,6 g, 54%).

#### Ejemplo 48c

- 5 Obtención del compuesto intermedio (R/S)-1-[5-bromo-2-(1-tert-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

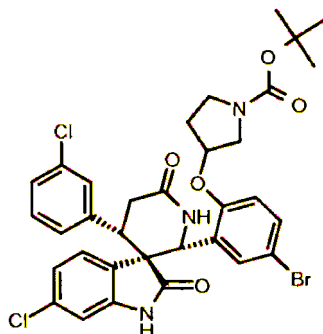


M.W. 483.48 C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si

- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se emplea el (R/S)-3-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,7 g, 7,4 mmoles) como material de partida en lugar del 4-(2-formil-4-yodofenoximetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo para reaccionar con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,2 g, 7,4 mmoles), n-butir-litio (2,5 M, 3 ml, 7,5 mmoles), cloruro de trimetilsililo (0,8 g, 7,4 mmoles), trietilamina (1 g, 10 mmoles) y cloruro de acetilo (0,79 g, 10 mmoles), obteniéndose el (R/S)-1-[5-bromo-2-(1-tert-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 48d

- 20 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-tert-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

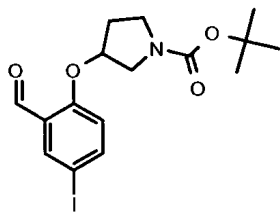


M.W. 687.42 C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e se hace reaccionar a 140°C durante 6 h el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 5b (0,6 g, 1,5 mmoles), con el (R/S)-1-[5-bromo-2-(1-tert-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (7,4 mmoles) en tolueno (30 ml), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-tert-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,5 g, 48%) EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 700,0975; hallado: 700,0973.

#### Ejemplo 49a

- 35 Obtención del compuesto intermedio (R/S)-3-(2-formil-4-yodo-fenoxi)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

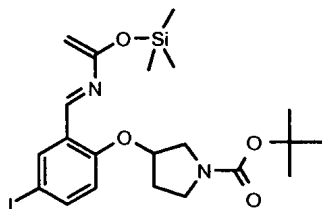


M.W. 417.25 C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>4</sub>

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 4a se hace reaccionar el 5-yodosalicilaldehído (5 g, 20 mmoles) (Aldrich) con el (S)-3-metanosulfonyloxi-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (7 g, 26 mmoles), obtenido en el ejemplo 48a, y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el (R/S)-3-(2-formil-4-yodo-fenoxi)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (rendimiento = 5 g, 60%).

#### Ejemplo 49b

- 10 Obtención del compuesto intermedio (R/S)-1-[2-(1-tert-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxy)-5-yodofenil]-3-trimetilsililoxy-2-aza-1,3-butadieno

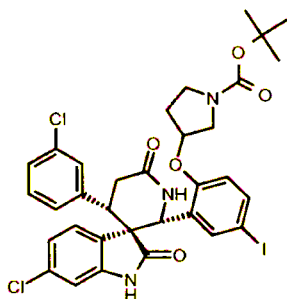


M.W. 530.48 C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se emplea el (R/S)-3-(2-formil-4-yodo-fenoxi)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (4,2 g, 10 mmoles) como material de partida en lugar del 4-(2-formil-4-yodo-fenoximetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo para reaccionar con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmoles), n-butillitio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,36 g, 13,6 mmoles) y cloruro de acetilo (1 g, 13,6 mmoles), obteniéndose el (R/S)-1-[2-(1-tert-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxy)-5-yodo-fenil]-3-trimetilsililoxy-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.
- 20

#### Ejemplo 49c

- 25 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-tert-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxy)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 748.44 C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

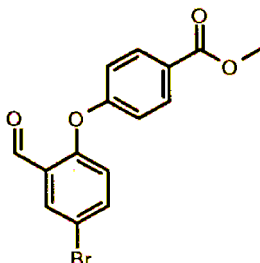
- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e se hace reaccionar a 140°C durante 4 h el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 5b (1,1 g, 2,8 mmoles), con el (R/S)-1-[2-(1-tert-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxy)-5-yodo-fenil]-3-trimetilsililoxy-2-aza-1,3-butadieno (5,3 g, 10 mmoles) en tolueno (30 ml), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-tert-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxy)-5-yodo-fenil]-6-

cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,5 g, 48%) EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 748,0837; hallado: 748,0837

#### Ejemplo 50a

5

Obtención del compuesto intermedio 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-benzoato de metilo



**M.W. 335.16 C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>4</sub>**

A una solución de la 5-bromo-2-fluorbenzaldehído (4,04 g, 20 mmoles) (Alfa) en N,N-dimetilacetamida (30 ml) se le añaden el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (2,76 g, 20 mmoles) y 4-hidroxibenzoato de metilo (3,1 g, 20 mmoles, Aldrich). Se calienta la mezcla reaccionante a 170°C durante 1 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con MgSO<sub>4</sub>, se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:8 y después 1:4), obteniéndose el 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (rendimiento = 6,4 g, 95%).

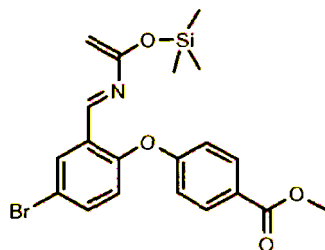
15

Se han descrito transformaciones similares en Marsh, G. y col., en Eur. J. Org. Chem. 2566-2576, 2003. Se aplican estos procedimientos con ligeras modificaciones.

#### Ejemplo 50b

20

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno



**M.W. 448.39 C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>4</sub>Si**

25

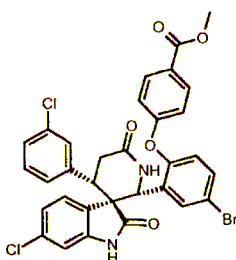
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-benzoato de metilo (5 g, 15 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazano (2,4 g, 15 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 6 ml, 15 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,6 g, 15 mmoles), trietilamina (2 g, 20 mmoles) y cloruro de acetilo (1,5 g, 15 mmoles), obteniéndose el 1-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

30

#### Ejemplo 50c

35

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

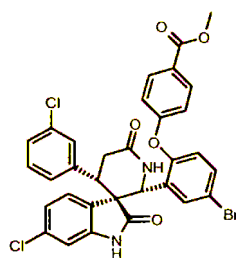


M.W. 666.35  $C_{32}H_{23}BrCl_2N_2O_5$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (1,1 g, 2,8 mmoles), con el 1-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (6,6 g, 15 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 1,2 g, 64%). EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{32}H_{23}BrCl_2N_2O_5 + H [(M+H)^+]$ : 665,0240; hallado: 665,0238.

#### Ejemplo 50d

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

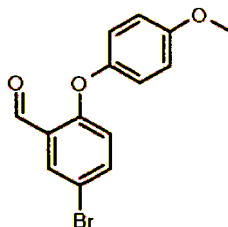


M.W. 666.35  $C_{32}H_{23}BrCl_2N_2O_5$

La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (79 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (26 mg, 33%) (RO5224517-000) y la (2'S,3S, 4'R)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (27 mg, 34%) (RO5224528-000).

#### Ejemplo 51a

Obtención del compuesto intermedio 5-bromo-2-(4-metoxi-fenoxi)-benzaldehído

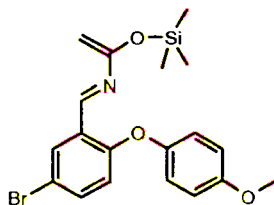


M.W. 335.16  $C_{15}H_{11}BrO_3$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 5-bromo-2-fluorbenzaldehído (2,1 g, 10 mmoles) (Alfa) con el 4-metoxifenol (1,24 g, 10 mmoles) y  $K_2CO_3$  en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 5-bromo-2-(4-metoxi-fenoxi)-benzaldehído en forma de sólido blanco (rendimiento = 3,1 g, 92%).

Ejemplo 51b

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-bromo-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



M.W. 420.38 C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>3</sub>Si

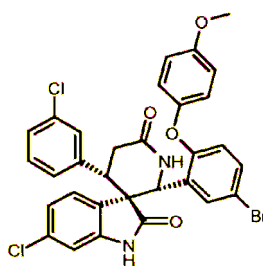
5

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 5-bromo-2-(4-metoxi-fenoxi)-benzaldehído (3,1 g, 10 mmoles) con el 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 (1,36 g, 13,6 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13,6 mmoles), obteniéndose el 1-[5-bromo-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

10

Ejemplo 51c

- 15 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



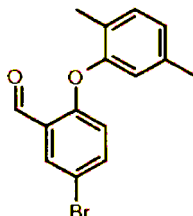
M.W. 638.34 C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (0,6 g, 1,5 mmoles), con el 1-[5-bromo-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (4,2 g, 10 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,61 g, 64%). EM (ES<sup>+</sup>)(ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 637,0291; hallado: 637,0289.

25

Ejemplo 52a

Obtención del compuesto intermedio 5-bromo-2-(2,5-dimetil-fenoxi)-benzaldehído



M.W. 305.17 C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>2</sub>

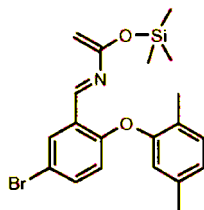
30

De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 5-bromo-2-fluorbenzaldehído (2,1 g, 10 mmoles) (Alfa) con el 2,5-dimetilfenol (1,4 g, 11 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 5-bromo-2-(2,5-dimetil-fenoxi)-benzaldehído en forma de aceite anaranjado (rendimiento = 3 g, 98%).

35

Ejemplo 52b

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-bromo-2-(2,5-dimetil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



M.W. 418.41 C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>2</sub>Si

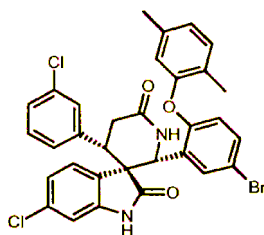
5

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 5-bromo-2-(2,5-dimetil-fenoxi)-benzaldehído (1,6 g, 5 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (0,8 g, 5 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 2 ml, 5 mmoles), cloruro de trimetilsililo (0,55 g, 10 mmoles), trietilamina (0,7 g, 7 mmoles) y cloruro de acetilo (0,5 g, 7 mmoles), obteniéndose el 1-[5-bromo-2-(2,5-dimetil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

10

Ejemplo 52c

- 15 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2,5-dimetil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 636.37 C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

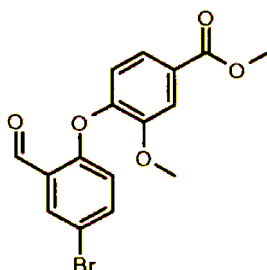
- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (0,3 g, 0,77 mmoles), con el 1-[5-bromo-2-(2,5-dimetil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (2,2 g, 5 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2,5-dimetil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,38 g, 78%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 635,0499; hallado: 635,0498.

25

Ejemplo 53a

Obtención del compuesto intermedio 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-3-metoxi-benzoato de metilo

30



M.W. 365.18 C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>5</sub>



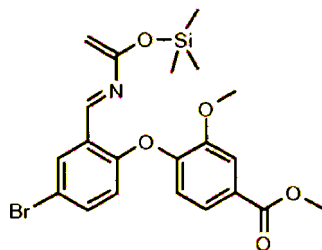
De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 5-bromo-2-fluorbenzaldehído (4,1 g, 20 mmoles) (Alfa) con el vanillato de metilo (3,64 g, 20 mmoles)(Aldrich) y  $K_2CO_3$  en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-3-metoxi-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (rendimiento = 3,1 g, 92%).

5

Ejemplo 53b

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

10



M.W. 478.42  $C_{21}H_{24}BrNO_5Si$

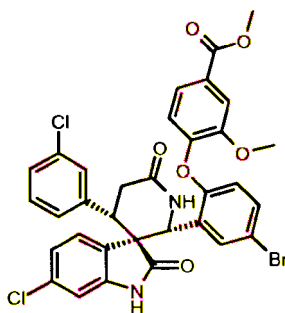
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-3-metoxi-benzoato de metilo (3,7 g, 10 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,36 g, 13,6 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 10 mmoles), obteniéndose el 1-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

15

Ejemplo 53c

20

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 696.38  $C_{33}H_{25}BrCl_2N_2O_6$

25

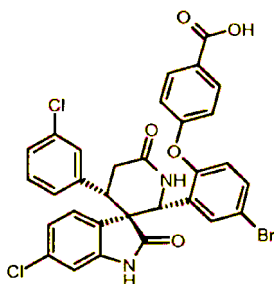
De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (1,0 g, 2,56 mmoles), con el 1-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (4,8 g, 10 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,65 g, 36%). EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{33}H_{25}BrCl_2N_2O_6 + H$  [(M+H) $^+$ ]: 695,0346; hallado: 695,0346.

30

Ejemplo 54

35

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-hidroxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

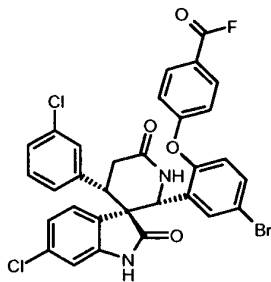


M.W. 652.33 C<sub>31</sub>H<sub>21</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

- 5 A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxycarbonyl-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica, obtenida en el ejemplo 50c (0,8 g, 1,2 mmoles), en tetrahydrofurano (20 ml) se le añade una solución acuosa (1 M) de NaOH (10 ml, 10 mmoles) y metanol (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h, se acidifica a pH 2 con una solución acuosa concentrada de HCl. Se concentra la mezcla, se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-hidroxicarbonylfenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,6 g, 74%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>21</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 651,0084; hallado: 651,0083.

#### Ejemplo 55a

- 15 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-fluorocarbonyl-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

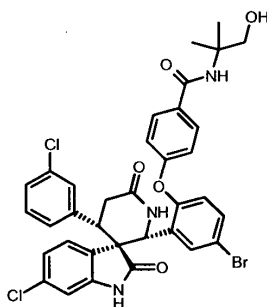


M.W. 654.32 C<sub>31</sub>H<sub>20</sub>BrCl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

- 20 A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-hidroxicarbonyl-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,18 g, 0,28 mmoles) en diclorometano (50 ml) se le añaden a 0°C el fluoruro de cianurilo (120 mg, 0,88 mmoles) (Alfa) y piridina (100 mg, 1,3 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C durante 2 h, se reparte la mezcla entre H<sub>2</sub>O y diclorometano. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-fluorocarbonyl-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de espuma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación (rendimiento: 0,18 g, 98%).

#### Ejemplo 55b

- 30 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-fenoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

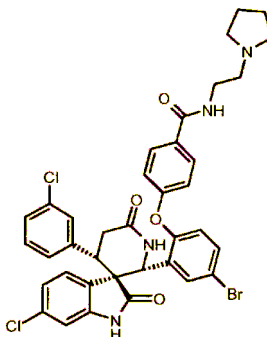


M.W. 723.46  $C_{35}H_{30}BrCl_2N_3O_5$

5 A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-fluorocarbonil-fenoxy)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,18 g, 0,28 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añaden el 2-amino-2-metil-propan-1-ol (0,2 g, 2,24 mmoles), N-metilmorfolina (0,2 g, 2 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (3 mg, 0,025 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 1 h, después se enfría a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se lava con una solución acuosa 1 N de HCl y H<sub>2</sub>O.  
10 Se separa la fase orgánica, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (MeOH:EtOAc = 1:19), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-fenoxy]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 84 mg, 42%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 722,0819; hallado: 722,0815.

#### Ejemplo 56

15 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenoxy]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

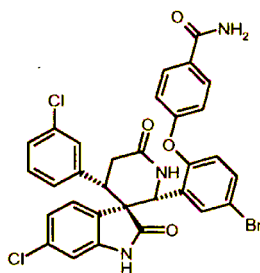


M.W. 748.50  $C_{37}H_{33}BrCl_2N_4O_4$

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 55b se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-fluorocarbonil-fenoxy)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,18 g, 0,28 mmoles) con N-(2-aminoetil)pirrolidina (0,4 g, 3,5 mmoles), N-metilmorfolina y 4-dimetilaminopiridina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenoxy]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,17 g, 83%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>37</sub>H<sub>33</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>]: 747,1135; hallado: 747,1133.

#### Ejemplo 57

30 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-carbamoil-fenoxy)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

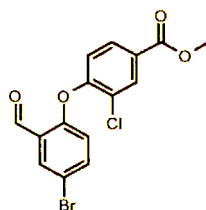


M.W. 651.34  $C_{31}H_{22}BrCl_2N_3O_4$

Se agita a temperatura ambiente durante 18 h la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-fluorocarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,14 g, 0,21 mmoles), obtenida en el ejemplo 55a, en una solución metanólica de amoníaco (7 N, 10 ml). Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:MeOH = 19:1), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-carbamoil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,11 g, 80%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{22}BrCl_2N_3O_4+H$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 650,0244; hallado: 650,0246.

#### Ejemplo 58a

Obtención del compuesto intermedio 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-3-cloro-benzoato de metilo

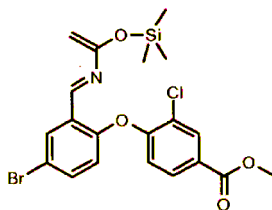


M.W. 369.60  $C_{15}H_{10}BrClO_4$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 5-bromo-2-fluorbenzaldehído (4,1 g, 20 mmoles) (Alfa) con el 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (4 g, 21 mmoles) (Lancaster) y  $K_2CO_3$  en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-3-cloro-benzoato de metilo en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 3,7 g, 50%).

#### Ejemplo 58b

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-bromo-2-(2-cloro-4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

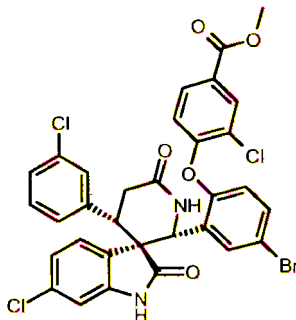


M.W. 482.84  $C_{20}H_{21}BrClNO_4Si$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-3-cloro-benzoato de metilo (3,7 g, 10 mmoles) con el 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 (1,36 g, 13,6 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13,6 mmoles), obteniéndose el 1-[5-bromo-2-(2-cloro-4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 58c

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-cloro-4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

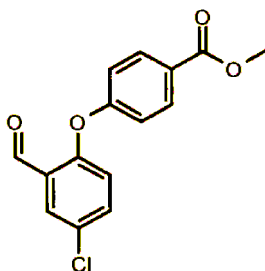


M.W. 700.80  $C_{32}H_{22}BrCl_3N_2O_5$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1 b (0,6 g, 1,53 mmoles), con el 1-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (4,6 g, 9,5 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-cloro-4-metoxicarbonilfenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,6 g, 56%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{32}H_{22}BrCl_3N_2O_5 + H [(M+H)^+]$ : 698,9851; hallado: 698,9845.

#### Ejemplo 59a

Obtención del compuesto intermedio 4-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-benzoato de metilo

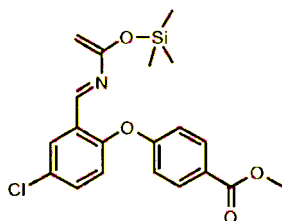


M.W. 290.71  $C_{15}H_{11}ClO_4$

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 5-cloro-2-fluorbenzaldehído (4,2 g, 26 mmoles) (Alfa) con el 4-hidroxibenzoato de metilo (4 g, 28 mmoles) (Aldrich) y  $K_2CO_3$  en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 4-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (rendimiento = 6,1 g, 80%).

#### Ejemplo 59b

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-cloro-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno



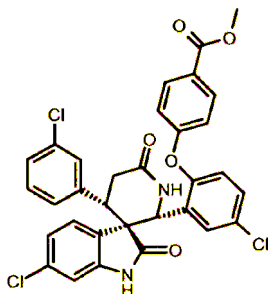
M.W. 403.94  $C_{20}H_{22}ClNO_4Si$

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 4-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-benzoato de metilo (2,9 g, 10 mmoles) con el 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 (1,36 g, 13,6 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 10 mmoles), obteniéndose el 1-[5-cloro-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

30

Ejemplo 59c

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

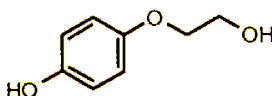


M.W. 621.90 C<sub>32</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (1,0 g, 2,56 mmoles), con el 1-[5-cloro-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno (4 g, 9,9 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 1,2 g, 75%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 621,0746; hallado: 621,0744.

Ejemplo 60a

15 Obtención del compuesto intermedio 4-(2-hidroxi-etoxi)-fenol

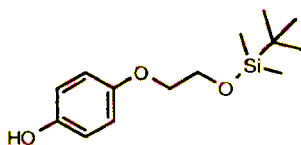


M.W. 154.17 C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>

20 A una solución del ácido 4-hidroxifenoxiacético (4,9 g, 29 mmoles) (Aldrich) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se le añade por goteo a 0°C el borano en tetrahidrofurano (1 M, 90 ml, 90 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (4,2 g, 94%).

Ejemplo 60b

25 Obtención del compuesto intermedio 4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)etoxi]-fenol

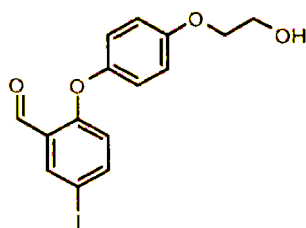


M.W. 268.43 C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Si

30 A una solución del 4-(2-hidroxi-etoxi)-fenol (4,2 g, 27 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (30 ml) se le añaden a 0°C el imidazol (2,1 g, 31 mmoles) y el tert-butildimetilclorosilano (4 g, 27 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:4), obteniéndose el 4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)etoxi]-fenol en forma de aceite incoloro (5,1 g, 70%).

Ejemplo 60c

40 Obtención del compuesto intermedio 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-5-yodo-benzaldehído

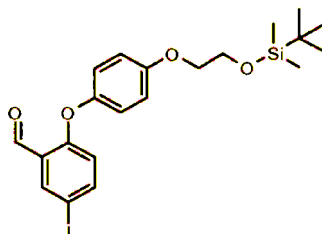


M.W. 384.17 C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>IO<sub>4</sub>

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar a 170°C durante 0,5 h el 2-fluor-5-yodobenzaldehído (2,5 g, 10 mmoles) (Aldrich) con el 4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenol (2,7 g, 10 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-5-yodo-benzaldehído en forma de sólido amarillo (rendimiento = 3,8 g, 98%).

#### Ejemplo 60d

- 10 Obtención del compuesto intermedio 2-[4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenoxi]-5-yodo-benzaldehído

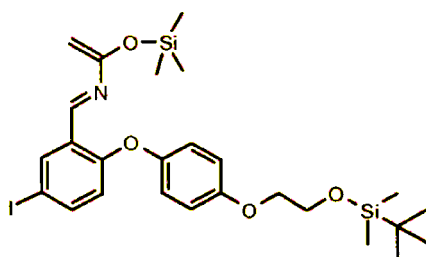


M.W. 498.44 C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>IO<sub>4</sub>Si

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 60b se hace reaccionar el 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-5-yodo-benzaldehído (3,8 g, 9,8 mmoles) con el tert-butildimetilclorosilano (1,8 g, 12 mmoles) y el imidazol en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el 2-[4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenoxi]-5-yodo-benzaldehído en forma de sólido blanco (rendimiento = 4,7 g, 95%).

#### Ejemplo 60e

- 20 Obtención del compuesto intermedio 1-[2-[4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenoxi]-5-yodo-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

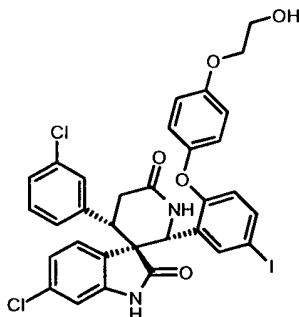


M.W. 611.67 C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>INO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 2-[4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenoxi]-5-yodo-benzaldehído (4,7 g, 9,4 mmoles) con el 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 (1,36 g, 13,6 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 10 mmoles), obteniéndose el 1-[2-[4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenoxi]-5-yodo-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.
- 30

#### Ejemplo 60f

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-{2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-5-yodo-fenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

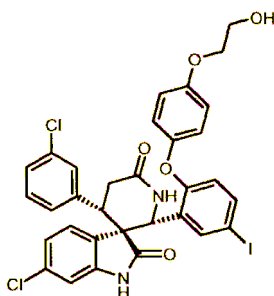


M.W. 715.37 C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (1,0 g, 2,56 mmoles), con el 1-{2-[4-(2-(tert-butil-dimetil-silanilo)etoxi)-fenoxi]-5-yodo-fenil}-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno (5 g, 8,2 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-{2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-5-yodofenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 0,9 g, 49%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 715,0258; hallado: 715,0258.

#### Ejemplo 60g

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-{2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-5-yodo-fenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral



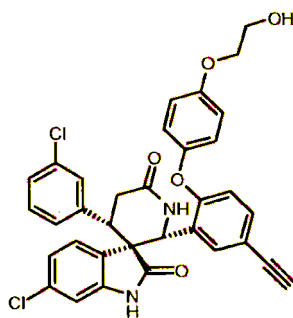
M.W. 715.37 C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-{2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-5-yodo-fenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (220 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-{2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-5-yodofenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido amarillo (93 mg, 42%) (RO5250875-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-{2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-5-yodo-fenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido amarillo (87 mg, 40%) (RO5250874-000).

#### Ejemplo 61a

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-{5-etinil-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



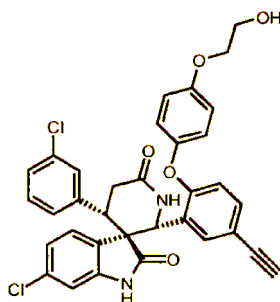


M.W. 613.49  $C_{34}H_{26}Cl_2N_2O_5$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-{2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-5-yodo-fenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,9 g, 1,26 mmoles) con el trimetilsilil-acetileno (0,25 g, 2,5 mmoles), CuI (0,48 g, 2,5 mmoles), trietilamina (0,25 g, 2,5 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,18 g, 0,025 mmoles) en tetrahidrofurano y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-{5-etinil-2-[4-(2-hidroxietoxi)-fenoxi]-fenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,58 g, 75%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{34}H_{26}Cl_2N_2O_5 + H [(M+H)^+]$ : 613,1292; hallado: 613,1289.

#### Ejemplo 61b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-{5-etinil-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

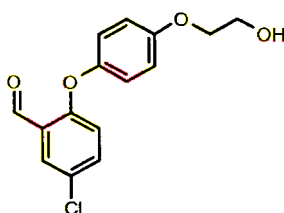


M.W. 613.49  $C_{34}H_{26}Cl_2N_2O_5$

La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-{5-etinil-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (550 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-{5-etinil-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco mate (195 mg, 36%) (RO5246718-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-{5-etinil-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco mate (183 mg, 30%) (RO5246719-000).

#### Ejemplo 62a

Obtención del compuesto intermedio 5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-benzaldehído



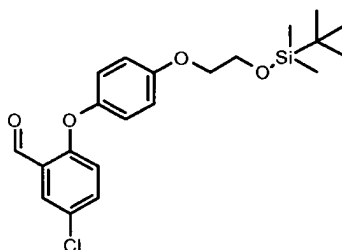
M.W. 292.72  $C_{15}H_{13}ClO_4$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar a 170°C durante 0,5 h el 5-cloro-2-fluorbenzaldehído (1,2 g, 7,6 mmoles) (Aldrich) con el 4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenol (2,1 g, 7,8 mmoles), obtenida en el ejemplo 60b, y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-benzaldehído en forma de aceite incoloro (rendimiento = 1,68 g, 75%).

5

Ejemplo 62b

Obtención del compuesto intermedio 2-{4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenoxi}-5-cloro-benzaldehído



M.W. 406.99 C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClO<sub>4</sub>Si

10

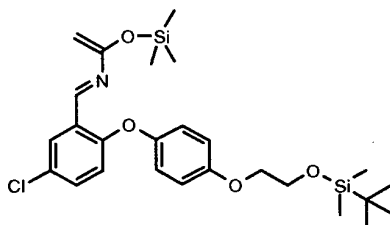
De manera similar al método descrito en el ejemplo 60b se hace reaccionar el 5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-benzaldehído (1,68 g, 5,7 mmoles) con el tert-butildimetilclorosilano (1,3 g, 8,6 mmoles) y el imidazol en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el 2-{4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenoxi}-5-cloro-benzaldehído en forma de sólido blanco (rendimiento = 2,1 g, 90%).

15

Ejemplo 62c

Obtención del compuesto intermedio 1-{2-[4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenoxi]-5-cloro-fenil}-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

20



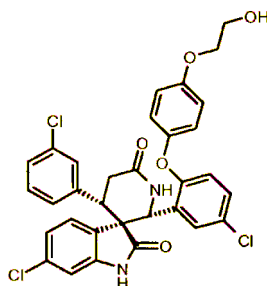
M.W. 520.22 C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>ClNO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 2-{4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenoxi}-5-cloro-benzaldehído (2,1 g, 5,1 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (0,8 g, 5 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 2 ml, 5 mmoles), cloruro de trimetilsililo (0,55 g, 5 mmoles), trietilamina (0,68 g, 6,8 mmoles) y cloruro de acetilo (0,5 g, 6,8 mmoles), obteniéndose el 1-{2-[4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenoxi]-5-cloro-fenil}-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

25

30 Ejemplo 62d

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

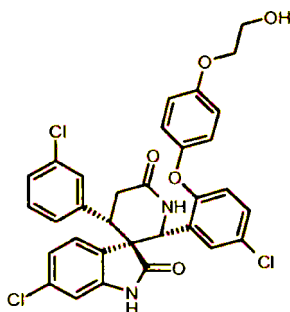


M.W. 623.92  $C_{32}H_{25}Cl_3N_2O_5$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (0,4 g, 1,03 mmoles), con el 1-{2-[4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenoxi]-5-cloro-fenil}-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno (2,5 g, 4,8 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 0,36 g, 57%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{32}H_{25}Cl_3N_2O_5 + H$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 623,0902; hallado: 623,0900.

#### Ejemplo 62e

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

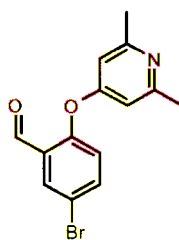


M.W. 623.92  $C_{32}H_{25}Cl_3N_2O_5$

La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (200 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido amarillo (84 mg, 42%) (RO5249565-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido amarillo (77 mg, 39%) (RO5249599-000).

#### Ejemplo 63a

Obtención del compuesto intermedio 5-bromo-2-(2,6-dimetil-piridin-4-iloxi)-benzaldehído



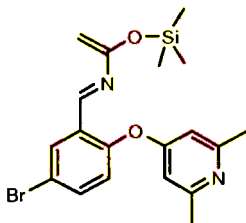
M.W. 306.16  $C_{14}H_{12}BrNO_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 5-bromo-2-fluorbenzaldehído (4,1 g, 20 mmoles) (Alfa) con la 2,6-dimetil-4-hidroxipiridina (2,5 g, 20 mmoles) y  $K_2CO_3$  en N,N-dimetilacetamida,

obteniéndose el 5-bromo-2-(2,6-dimetil-piridin-4-iloxi)-benzaldehído en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 6 g, 98%).

#### Ejemplo 63b

- 5 Obtención del compuesto intermedio 1-[5-bromo-2-(2,6-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

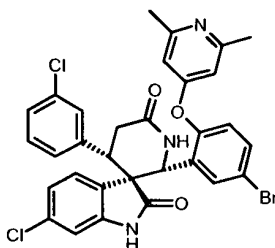


M.W. 419.40  $C_{19}H_{23}BrN_2O_2Si$

- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 5-bromo-2-(2,6-dimetil-piridin-4-iloxi)-benzaldehído (3,1 g, 10 mmoles) con el 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 (1,36 g, 13,6 mmoles) y cloruro de acetilo (1,0 g, 13,6 mmoles), obteniéndose el 1-[5-bromo-2-(2,6-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### 15 Ejemplo 63c

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2,6-dimetil-4-piridiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

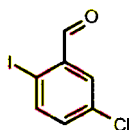


M.W. 637.36  $C_{31}H_{24}BrCl_2N_3O_3$

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (1,0 g, 2,56 mmoles), con el 1-[5-bromo-2-(2,6-dimetil-piridin-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (4,2 g, 10 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2,6-dimetil-4-piridiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,99 g, 61 %). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{24}BrCl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 636,0451; hallado: 636,0454.

#### 30 Ejemplo 64a

Obtención del compuesto intermedio 5-cloro-2-yodo-benzaldehído



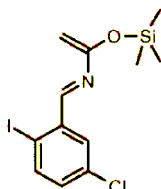
M.W. 266.47  $C_7H_4ClIO$

- 35 A una solución del ácido 5-cloro-2-yodobenzoico (4,92 g, 17 mmoles) (TRANS) en tetrahydrofurano anhidro (100 ml) se le añade por goteo a 0°C el borano en tetrahydrofurano (1 M, 34 ml, 34 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua.

Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se concentra, obteniéndose un aceite incoloro. Se disuelve el aceite en 1,2-dicloroetano (50 ml) y se le añade  $\text{MnO}_2$  activado (15 g). Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado y se purifica por cromatografía ( $\text{EtOAc}:\text{hexanos} = 1:8$ ), obteniéndose el 5-cloro-2-yodobenzaldehído en forma de sólido blanco (rendimiento = 5,5 g, 25%).

#### Ejemplo 64b

Obtención del compuesto intermedio 1-(5-cloro-2-yodofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

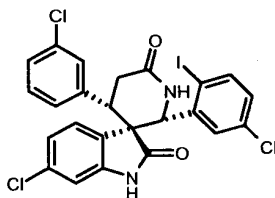


M.W. 379.70  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClINOSi}$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5d se emplea el 5-cloro-2-yodobenzaldehído, obtenido en el ejemplo 23a (3,97 g, 15 mmoles), como material de partida en lugar del 2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-yodobenzaldehído para reaccionar con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,4 g, 15 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 6 ml, 15 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,6 g, 15 mmoles), trietilamina (2 g, 20 mmoles) y cloruro de acetilo (1,5 g, 20 mmoles), obteniéndose el 1-(5-cloro-2-yodofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 64c

Obtención del compuesto intermedio (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-cloro-2-yodofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

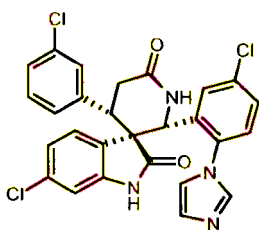


M.W. 597.67  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{IN}_2\text{O}_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 7b se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (2 g, 5,6 mmoles), con el 1-(5-cloro-2-yodofenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, obtenido en el ejemplo 23b (5,6 g, 15 mmoles), en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-cloro-2-yodofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 2,1 g, 63%); EM-HR ( $\text{ES}^+$ ) m/z calculado para el  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{IN}_2\text{O}_2 + \text{H} [(M+H)^+]$ : 596,9395; hallado: 596,9393.

#### Ejemplo 64d

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(5-cloro-2-imidazol-1-il-fenil)-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



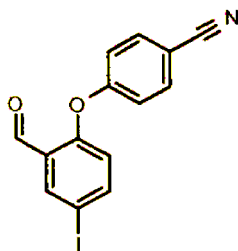
M.W. 537.83 C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

5 A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-cloro-2-iodofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,3 g, 0,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) se le añaden el Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 g, 4 mmoles) (Aldrich), CuI (95 mg, 0,5 mmoles) (Aldrich), N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina (0,2 ml, 2 mmoles) e imidazol (80 mg, 1 mmol). Se calienta la mezcla en atmósfera de nitrógeno a 170°C durante 0,5 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:MeOH = 9:1), obteniéndose un producto en bruto (997 mg), que se sigue purificando por HPLC-RP, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(5-cloro-2-imidazol-1-il-fenil)-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 16 mg); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 537,0647; hallado: 537,0646.

#### Ejemplo 65a

15

Obtención del compuesto intermedio 4-(2-formil-4-yodo-fenoxi)-benzonitrilo



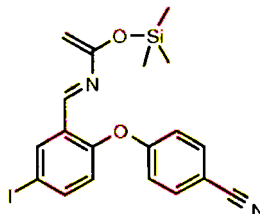
M.W. 349.13 C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>INO<sub>2</sub>

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 2-fluor-5-yodobenzaldehído (2 g, 8 mmoles) (Aldrich) con el 4-cianofenol (1,43 g, 12 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 4-(2-formil-4-yodo-fenoxi)-benzonitrilo en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 1,9 g, 70,4%).

#### Ejemplo 65b

25

Obtención del compuesto intermedio 1-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-yodo-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

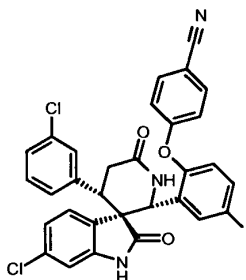


M.W. 462.37 C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si

30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 4-(2-formil-4-yodo-fenoxi)-benzonitrilo (1,9 g, 5,44 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,13 ml, 5,44 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 2,18 ml, 5,45 mmoles), cloruro de trimetilsililo (0,69 ml, 5,44 mmoles), trietilamina (0,98 ml, 7,07 mmoles) y cloruro de acetilo (0,66 ml, 7,07 mmoles), obteniéndose el 1-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-yodofenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

Ejemplo 65c

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



5

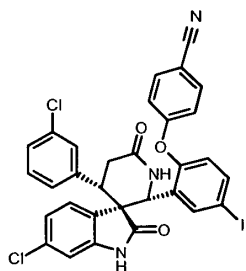
M.W. 680.32 C<sub>31</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (0,85 g, 2,18 mmoles), con el 1-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-yodofenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (5,44 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,8 g, 54%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 679,9999; hallado: 679,9999.

Ejemplo 65d

15

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

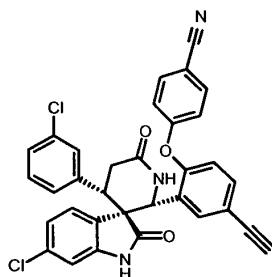
M.W. 680.32 C<sub>31</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

20 La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-cianofenoxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (500 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (0,23 g, 46%) (RO5249341-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (0,21 g, 42%) (RO5249340-000).

Ejemplo 66a

30

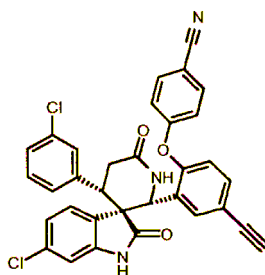
Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

M.W. 578.45 C<sub>33</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,65 g, 0,96 mmoles) con el trimetilsilil-acetileno (0,94 g, 9,6 mmoles), CuI (10 mg), trietilamina (2,89 g, 28,7 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (53,6 mg, 0,077 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,285 g, 51 %); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>33</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 578,1033; hallado: 578,1030.

10 Ejemplo 66b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

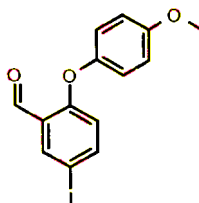


M.W. 578.45 C<sub>33</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

15 La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-cianofenoxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (260 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (98 mg, 38%) (RO5249051-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (102 mg, 39%) (RO5249050-000).

Ejemplo 67a

25 Obtención del compuesto intermedio 5-yodo-2-(4-metoxi-fenoxi)-benzaldehído

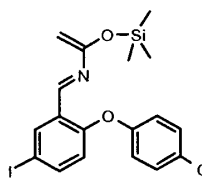


M.W. 354.15 C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>IO<sub>3</sub>

30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 2-fluor-5-yodobenzaldehído (1,2 g, 4,8 mmoles) (Aldrich) con el 4-metoxifenol (0,71 g, 5,76 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 5-yodo-2-(4-metoxi-fenoxi)-benzaldehído en forma de aceite amarillo (rendimiento = 1,12 g, 66%).

Ejemplo 67b

35 Obtención del compuesto intermedio 1-[5-yodo-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



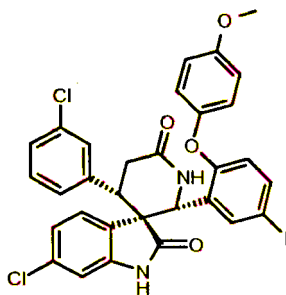
M.W. 467.38 C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>INO<sub>3</sub>Si



De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 5-yodo-2-(4-metoxi-fenoxi)-benzaldehído (1,12 g, 3,16 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazano (0,66 ml, 3,16 mmoles), n-butillitio (2,5 M, 1,26 ml, 3,16 mmoles), cloruro de trimetilsililo (0,4 ml, 3,16 mmoles), trietilamina (0,57 ml, 4,1 mmoles) y cloruro de acetilo (0,39 ml, 4,1 mmoles), obteniéndose el 1-[5-yodo-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 67c

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

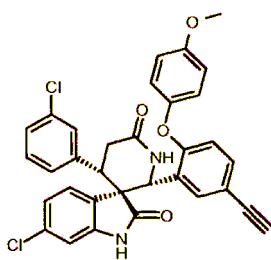


M.W. 685.34 C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (0,49 g, 1,26 mmoles), con el 1-[5-yodo-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (3,16 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,35 g, 41 %); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 685,0153; hallado: 685,0155.

#### Ejemplo 68a

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

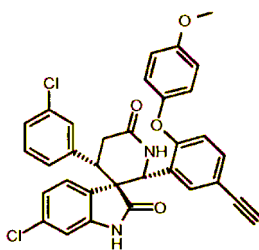


M.W. 583.47 C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,29 g, 0,42 mmoles) con el trimetilsilil-acetileno (0,41 g, 4,2 mmoles), CuI (5 mg), trietilamina (1,76 ml, 12,7 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,4 mg, 0,034 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,15 g, 61 %) EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 583,1186; hallado: 583,1187.

#### Ejemplo 68b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

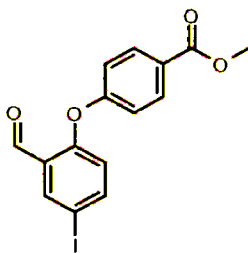


M.W. 583.47  $C_{33}H_{24}Cl_2N_2O_4$

- 5 La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (500 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido ligeramente amarillo (0,24 g, 48%) (R05249052-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido ligeramente amarillo (0,24 g, 48%) (R05249053-000).

10 Ejemplo 69a

Obtención del compuesto intermedio 4-(2-formil-4-yodo-fenoxi)-benzoato de metilo

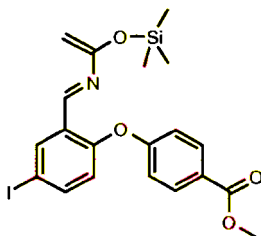


M.W. 382.16  $C_{15}H_{11}IO_4$

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 2-fluor-5-yodobenzaldehído (3,6 g, 14,4 mmoles) (Aldrich) con el 4-hidroxibenzoato de metilo (2,62 g, 17,3 mmoles) y  $K_2CO_3$  en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 4-(2-formil-4-yodo-fenoxi)-benzoato de metilo en forma de aceite amarillo (rendimiento = 3,8 g, 69%).

20 Ejemplo 69b

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-yodo-2-(4-metoxycarbonil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno



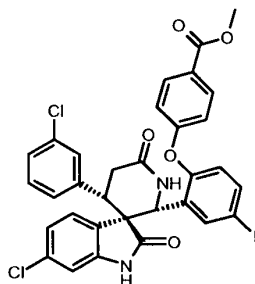
M.W. 495.39  $C_{20}H_{22}INO_4Si$

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 4-(2-formil-4-yodo-fenoxi)-benzoato de metilo (3,8 g, 9,94 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,06 ml, 9,94 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 3,97 ml, 9,94 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,26 ml, 9,94 mmoles), trietilamina (1,79 ml, 12,9 mmoles) y cloruro de acetilo (1,22 ml, 12,9 mmoles), obteniéndose el 1-[5-yodo-2-(4-metoxycarbonil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

30

Ejemplo 69c

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

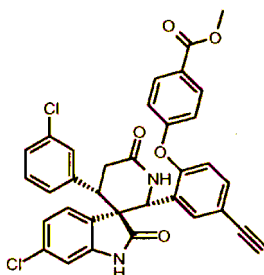


M.W. 713.35  $C_{32}H_{23}Cl_2IN_2O_5$

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (1,55 g, 3,98 mmoles), con el 1-[5-yodo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno (9,94 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 1,5 g, 53%). EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{32}H_{23}Cl_2IN_2O_5 + H [(M+H)^+]$ : 713,0102; hallado: 713,0102.

#### Ejemplo 70

15 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

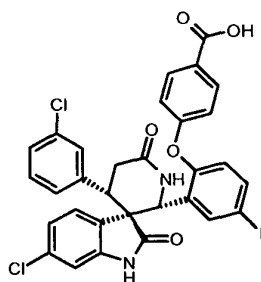


M.W. 611.48  $C_{34}H_{24}Cl_2N_2O_5$

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,45 g, 0,63 mmoles) con el trimetilsilil-acetileno (0,45 g, 6,3 mmoles), CuI (3 mg), trietilamina (2,63 ml, 18,9 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (35,3 mg, 0,05 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,28 g, 73%). EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{34}H_{24}Cl_2N_2O_5 + H [(M+H)^+]$ : 611,1135; hallado: 611,1134.

#### 30 Ejemplo 71

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-hidroxicarbonil-fenoxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

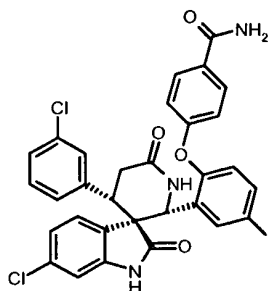


M.W. 699.32 C<sub>31</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 54 se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,68 g, 0,95 mmoles) con una solución acuosa de LiOH (0,41 g, 9,5 mmoles) en tetrahidrofurano y metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-hidroxycarbonil-fenoxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,5 g,75%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 698,9945; hallado: 698,9941.

10 Ejemplo 72a

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-carbamoil-fenoxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

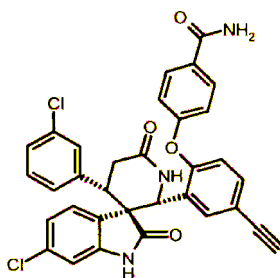


M.W. 698.35 C<sub>31</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 47a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-hidroxycarbonil-fenoxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,4 g, 0,57 mmoles) con el EDCI (0,22 g, 1,14 mmoles), HOBT (0,154 g, 1,14 mmoles), diisopropiletilamina (0,29 g, 2,28 mmoles), NH<sub>4</sub>Cl (60 mg, 1,14 mmoles) en N,N-dimetilformamida, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-carbamoil-fenoxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,35 g, 88%)

25 Ejemplo 72b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-carbamoil-fenoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

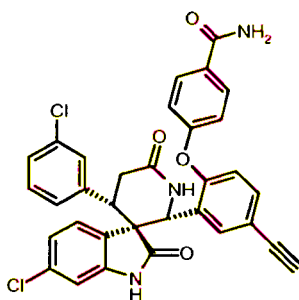


M.W. 596.47 C<sub>33</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-carbamoil-fenoxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,35 g, 0,5 mmoles) con el trimetilsilil-acetileno (0,49 g, 5 mmoles), CuI (3 mg), trietilamina (1,52 ml, 15 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (28 mg, 0,04 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-carbamoil-fenoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,25 g, 84%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>33</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 596,1139; hallado: 596,1135.

#### 10 Ejemplo 72c

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-carbamoil-fenoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral



M.W. 596.47 C<sub>33</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

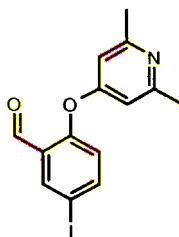
15

La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-carbamoil-fenoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (300 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-carbamoil-fenoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco mate (111 mg, 37%) (RO5247924-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-2'-[2-(4-carbamoil-fenoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco mate (112 mg, 37%) (RO5247926-000).

20

#### 25 Ejemplo 73a

Obtención del compuesto intermedio 2-(2,6-dimetil-piridin-4-iloxi)-5-yodo-benzaldehído



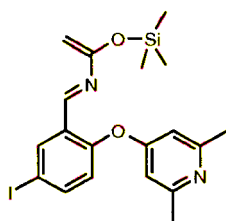
M.W. 353.16 C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>INO<sub>2</sub>

30

De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 2-fluor-5-yodobenzaldehído (2 g, 8 mmoles) (Aldrich) con la 2,6-dimetil-4-hidroxipiridina (1,08 g, 8,8 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 2-(2,6-dimetil-piridin-4-iloxi)-5-yodo-benzaldehído en forma de sólido amarillo (rendimiento = 2,63 g, 92%).

#### 35 Ejemplo 73b

Obtención del compuesto intermedio 1-[2-(2,6-dimetil-piridin-4-iloxi)-5-yodo-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

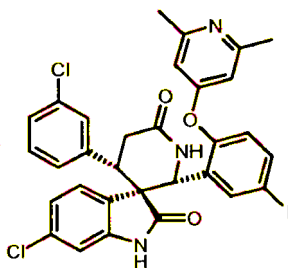


M.W. 466.40 C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 2-(2,6-dimetil-piridin-4-iloxi)-5-yodo-benzaldehído (2,63 g, 7,4 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,55 ml, 7,4 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 2,98 ml, 7,4 mmoles), cloruro de trimetilsililo (0,945 ml, 7,4 mmoles), trietilamina (1,34 ml, 9,7 mmoles) y cloruro de acetilo (0,68 ml, 9,7 mmoles), obteniéndose el 1-[2-(2,6-dimetil-piridin-4-iloxi)-5-yodo-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 73c

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2,6-dimetil-4-piridiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

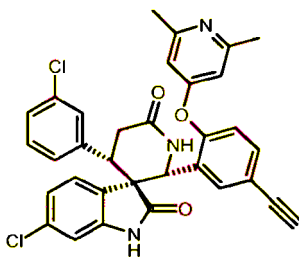


M.W. 684.49 C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (1,15 g, 2,96 mmoles), con el 1-[2-(2,6-dimetil-piridin-4-iloxi)-5-yodo-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (7,4 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2,6-dimetil-4-piridiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,8 g, 39%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 684,0312; hallado: 684,0315.

#### Ejemplo 74

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2,6-dimetil-4-piridiniloxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



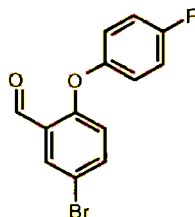
M.W. 582.49 C<sub>33</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2,6-dimetil-4-piridiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,62 g, 0,9 mmoles) con el trimetilsilil-acetileno (0,89 g, 9 mmoles), CuI (5 mg), trietilamina (2,74 g, 27 mmoles) y

diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (50,7 mg, 0,07 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2,6-dimetil-4-piridiniloxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento = 0,28 g, 53%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>33</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 582,1346; hallado: 582,1346.

#### Ejemplo 75a

Obtención del compuesto intermedio 5-bromo-2-(4-fluor-fenoxi)-benzaldehído

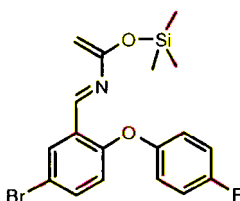


M.W. 295.11 C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>BrFO<sub>2</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 5-bromo-2-fluorbenzaldehído (4,1 g, 20 mmoles) (Alfa) con el 4-fluorfenol (2,5 g, 22 mmoles)(Aldrich) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 5-bromo-2-(4-fluor-fenoxi)-benzaldehído en forma de sólido amarillo (rendimiento = 5,8 g, 97%).

#### Ejemplo 75b

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-bromo-2-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

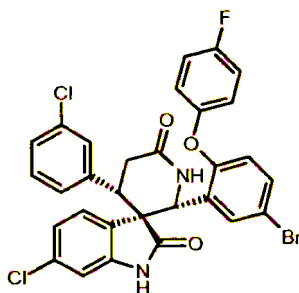


M.W. 408.35 C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BrFNO<sub>2</sub>Si

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 5-bromo-2-(4-fluor-fenoxi)-benzaldehído (5,8 g, 20 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (4,1 ml, 20 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 8 ml, 20 mmoles), cloruro de trimetilsililo (2,5 ml, 20 mmoles), trietilamina (3,55 ml, 25 mmoles) y cloruro de acetilo (1,8 ml, 25,5 mmoles), obteniéndose el 1-[5-bromo-2-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 75c

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

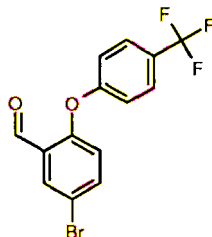


M.W. 626.31 C<sub>30</sub>H<sub>20</sub>BrCl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (3,1 g, 7,8 mmoles), con el 1-[5-bromo-2-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (20 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,67 g, 14%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>20</sub>BrCl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 625,0091; hallado: 625,0094.

10 Ejemplo 76a

Obtención del compuesto intermedio 5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-benzaldehído

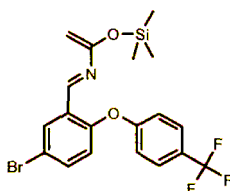


M.W. 345.12 C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>BrF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 5-bromo-2-fluorbenzaldehído (2,1 g, 11 mmoles) (Alfa) con el 4-trifluorometilfenol (1,9 g, 12 mmoles)(Aldrich) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-benzaldehído en forma de sólido amarillo (rendimiento = 2,47 g, 68%).

20 Ejemplo 76b

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno



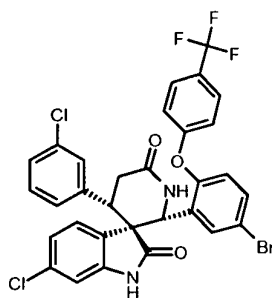
M.W. 458.35 C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Si

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-benzaldehído (2,47 g, 7 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,5 ml, 7 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 2,9 ml, 7 mmoles), cloruro de trimetilsililo (0,9 ml, 7 mmoles), trietilamina (1,3 ml, 9 mmoles) y cloruro de acetilo (0,5 ml, 9 mmoles), obteniéndose el 1-[5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

30 Ejemplo 76c

- 35 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



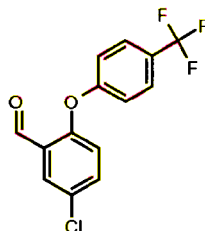


M.W. 676.31  $C_{31}H_{20}BrCl_2F_3N_2O_3$

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (1,1 g, 2,8 mmoles), con el 1-[5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (7 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,3 g, 16%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{20}BrCl_2F_3N_2O_3 + H [(M+H)^+]$ : 675,0059; hallado: 675,0060.

10 Ejemplo 77a

Obtención del compuesto intermedio 5-cloro-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-benzaldehído

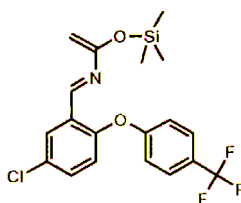


M.W. 300.67  $C_{14}H_8ClF_3O_2$

15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 5-cloro-2-fluorbenzaldehído (0,88 g, 5,6 mmoles) (Beta Pharma) con el 4-trifluorometilfenol (1 g, 6,6 mmoles)(Aldrich) y  $K_2CO_3$  en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 5-cloro-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-benzaldehído en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,98 g, 58%).

20 Ejemplo 77b

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-cloro-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

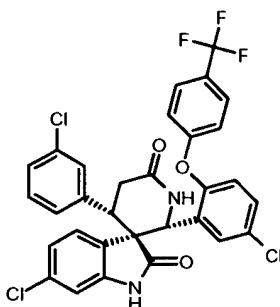


M.W. 413.90  $C_{19}H_{19}ClF_3NO_2Si$

25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 5-cloro-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-benzaldehído (0,98 g, 3,3 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (0,67 ml, 3,3 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 1,3 ml, 3,3 mmoles), cloruro de trimetilsililo (0,41 ml, 3,3 mmoles), trietilamina (0,59 ml, 4,2 mmoles) y cloruro de acetilo (0,3 ml, 4,2 mmoles), obteniéndose el 1-[5-cloro-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

30 Ejemplo 77c

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 631.86 C<sub>31</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

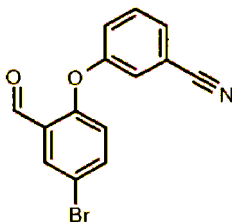
5

De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (0,5 g, 1,3 mmoles), con el 1-[5-cloro-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno (3,3 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,22 g, 27%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 631,0565; hallado: 631,0568.

10

#### Ejemplo 78a

15 Obtención del compuesto intermedio 3-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-benzonitrilo

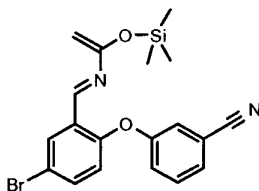


M.W. 302.13 C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>2</sub>

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 5-bromo-2-fluorbenzaldehído (2,2 g, 11 mmoles) (Alfa) con el 3-cianofenol (1,4 g, 12 mmoles) (Aldrich) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 3-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-benzonitrilo en forma de sólido marrón (rendimiento = 3 g, 100%).

#### Ejemplo 78b

25 Obtención del compuesto intermedio 1-[5-bromo-2-(3-ciano-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno

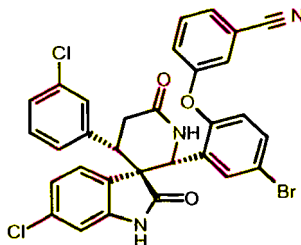


M.W. 415.37 C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si

30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 3-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-benzonitrilo (3 g, 10 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,1 ml, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,3 ml, 10 mmoles), trietilamina (1,8 ml, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (0,92 ml, 13 mmoles), obteniéndose el 1-[5-bromo-2-(3-ciano-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

Ejemplo 78c

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(3-ciano-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



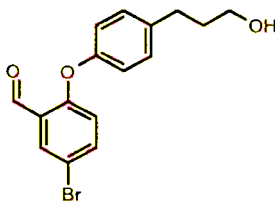
5

M.W. 633.33  $C_{31}H_{20}BrCl_2N_3O_3$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (1,55 g, 4 mmoles), con el 1-[5-bromo-2-(3-ciano-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno (10 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(3-ciano-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,4 g, 16%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{20}BrCl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 632,0138; hallado: 632,0140.

15 Ejemplo 79a

Obtención del compuesto intermedio 5-bromo-2-[4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-benzaldehído



M.W. 335.20  $C_{16}H_{15}BrO_3$

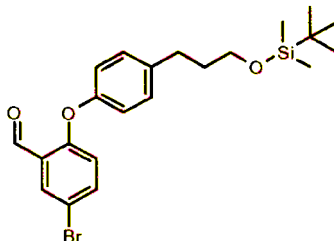
20

De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 5-bromo-2-fluorbenzaldehído (5,5 g, 27 mmoles) (Alfa) con el 3-(4-hidroxifenil)-1-propanol (4,5 g, 30 mmoles)(Aldrich) y  $K_2CO_3$  en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 5-bromo-2-[4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-benzaldehído en forma de aceite marrón (rendimiento = 9 g, 99%).

25

Ejemplo 79b

Obtención del compuesto intermedio 5-bromo-2-[4-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)xi]-propil]-fenoxi]-benzaldehído



M.W. 449.46  $C_{22}H_{29}BrO_3Si$

30

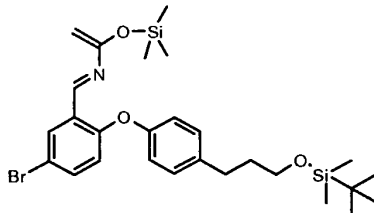
De manera similar al método descrito en el ejemplo 60b se hace reaccionar el 5-bromo-2-[4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-benzaldehído (9 g, 27 mmoles) con el tert-butildimetilclorosilano (4,45 g, 30 mmoles) y el imidazol en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el 5-bromo-2-[4-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)xi]-propil]-fenoxi]-benzaldehído en forma de aceite marrón (rendimiento = 12 g, 100%).

35

Ejemplo 79c

Obtención del compuesto intermedio 1-{5-bromo-2-[4-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)xi]-propil]-fenoxi}-fenil}-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

5

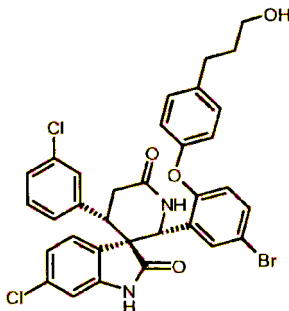


M.W. 562.70  $C_{27}H_{40}BrNO_3Si_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 5-bromo-2-[4-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)xi]-propil]-fenoxi-benzaldehído (4,72 g, 10,5 mmoles) con el 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 (1,89 ml, 13,6 mmoles) y cloruro de acetilo (0,97 ml, 13,6 mmoles), obteniéndose el 1-{5-bromo-2-[4-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)xi]-propil]-fenoxi}-fenil}-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

15 Ejemplo 79d

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

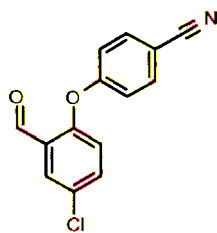


M.W. 666.40  $C_{33}H_{27}BrCl_2N_2O_4$

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (1,64 g, 4,2 mmoles), con el 1-{5-bromo-2-[4-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)xi]-propil]-fenoxi}-fenil}-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (10,5 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,4 g, 14%); EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{33}H_{27}BrCl_2N_2O_4 + H [(M+H)^+]$ : 665,0604; hallado: 665,0600.

Ejemplo 80a

30 Obtención del compuesto intermedio 4-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-benzoniitrilo



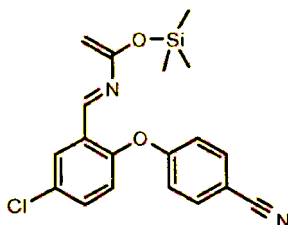
M.W. 257.68 C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 5-cloro-2-fluorbenzaldehído (2 g, 12,8 mmoles) (Beta Pharma) con el 4-cianofenol (1,67 g, 14 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 4-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-benzonitrilo en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 2,81 g, 85%).

5

#### Ejemplo 80b

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-cloro-2-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno



M.W. 370.91 C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si

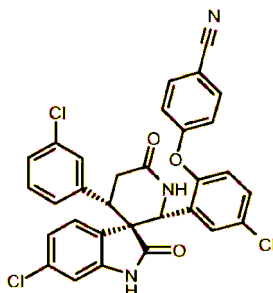
10

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 4-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-benzonitrilo (2,8 g, 11 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,3 ml, 11 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 4,4 ml, 11 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,4 ml, 11 mmoles), trietilamina (2 ml, 14 mmoles) y cloruro de acetilo (1 ml, 14 mmoles), obteniéndose el 1-[5-cloro-2-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

15

#### Ejemplo 80c

20 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



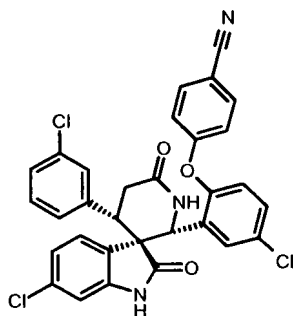
M.W. 588.88 C<sub>31</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1 b (1,7 g, 4,4 mmoles), con el 1-[5-cloro-2-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (11 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,6 g, 23%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 588,0643; hallado: 588,0643.

30

#### Ejemplo 80d

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

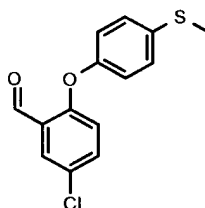


M.W. 588.88 C<sub>31</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

- 5 La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (500 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (0,19 g, 38%) (R05254876-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (0,19 g, 38%) (R05254875-000).

#### Ejemplo 81a

- 15 Obtención del compuesto intermedio 5-cloro-2-(4-metilsulfanil-fenoxi)-benzaldehído

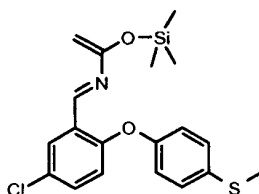


M.W. 278.76 C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 5-cloro-2-fluorbenzaldehído (2 g, 12,8 mmoles) (Beta Pharma) con el 4-(metiltio)fenol (1,97 g, 14 mmoles) (Aldrich) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 5-cloro-2-(4-metilsulfanil-fenoxi)-benzaldehído en forma de aceite marrón (rendimiento = 3,5 g, 98%).

#### Ejemplo 81b

- 25 Obtención del compuesto intermedio 1-[5-cloro-2-(4-metilsulfanil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



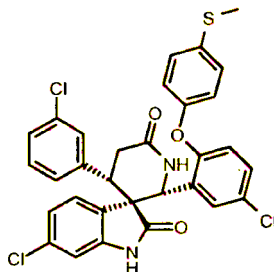
M.W. 392.00 C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>2</sub>SSi

- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 5-cloro-2-(4-metilsulfanil-fenoxi)-benzaldehído (3,5 g, 12,6 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,6 ml, 12,6 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 5 ml, 12,6 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,6 ml, 12,6 mmoles), trietilamina (2,3 ml, 16 mmoles) y cloruro de acetilo (1,2 ml, 16 mmoles), obteniéndose el 1-[5-cloro-2-(4-metilsulfanil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

Ejemplo 81c

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-metilsulfanil-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

5



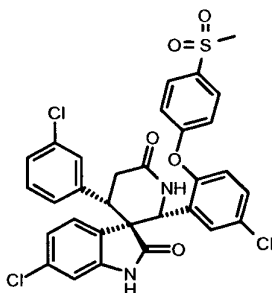
M.W. 609.96  $C_{31}H_{23}Cl_3N_2O_3S$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1 b (1,96 g, 5 mmoles), con el 1-[5-cloro-2-(4-metilsulfanil-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (12,6 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-metilsulfanil-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,6 g, 20%). EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{23}Cl_3N_2O_3S + H [(M+H)^+]$ : 609,0568; hallado: 609,0568.

10

15 Ejemplo 82

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-metilsulfonil-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 641.96  $C_{31}H_{23}Cl_3N_2O_5S$

20

A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-metilsulfanil-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,36 g, 0,59 mmoles) se le añade el MCPBA (67%, 0,145 g, 0,87 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 0,5 h y se lava sucesivamente con una solución acuosa saturada de  $Na_2S_2O_3$  y una solución acuosa de  $NaHCO_3$ . Se separa la fase orgánica, se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía ( $EtOAc:CH_2Cl_2 = 1:1$ ), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-metilsulfonil-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo; (rendimiento = 0,16 g, 42%); EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{23}Cl_3N_2O_5S + H [(M+H)^+]$ : 641,0466; hallado: 641,0464.

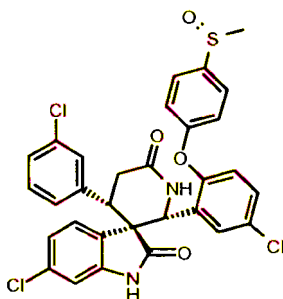
25

30

Ejemplo 83

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-metilsulfonil-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

35

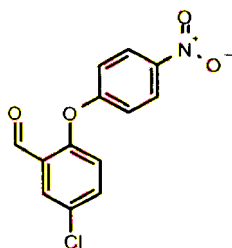


M.W. 625.96  $C_{31}H_{23}Cl_3N_2O_4S$

- 5 Por purificación mediante cromatografía (MeOH:EtOAc = 6:94) en el ejemplo 82 se obtiene el segundo producto menos importante, la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-metilsulfinil-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,07 g, 19%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{23}Cl_3N_2O_4S + H [(M+H)^+]$ : 625,0517; hallado: 625,0515.

#### Ejemplo 84a

- 10 Obtención del compuesto intermedio 5-cloro-2-(4-nitro-fenoxi)-benzaldehído

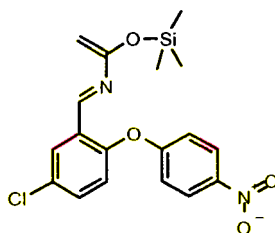


M.W. 277.67  $C_{13}H_8ClNO_4$

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 5-cloro-2-fluorbenzaldehído (1,71 g, 10,9 mmoles) (Beta Pharma) con el 4-nitrofenol (1,67 g, 12 mmoles) (Aldrich) y  $K_2CO_3$  en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 5-cloro-2-(4-nitro-fenoxi)-benzaldehído en forma de aceite marrón (rendimiento = 2,23 g, 73%).

#### Ejemplo 84b

- 20 Obtención del compuesto intermedio 1-[5-cloro-2-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



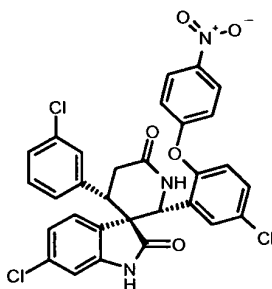
M.W. 390.90  $C_{18}H_{19}ClN_2O_4Si$

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 5-cloro-2-(4-nitro-fenoxi)-benzaldehído (2,23 g, 8 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,67 ml, 8 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 3,2 ml, 8 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,0 ml, 8 mmoles), trietilamina (1,45 ml, 10 mmoles) y cloruro de acetilo (0,74 ml, 10 mmoles), obteniéndose el 1-[5-cloro-2-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 85c

- 30 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



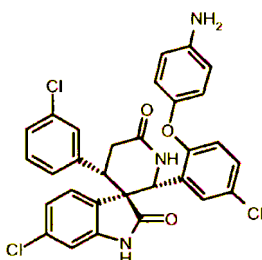


M.W. 608.86  $C_{30}H_{20}Cl_3N_3O_5$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1 b (1,25 g, 3,2 mmoles), con el 1-[5-cloro-2-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (8 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 0,4 g, 21 %); EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{20}Cl_3N_3O_5 + H [(M+H)^+]$ : 608,0542; hallado: 608,0543.

#### Ejemplo 86a

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-amino-fenoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

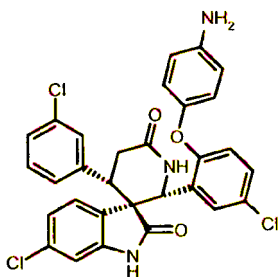


M.W. 578.88  $C_{30}H_{22}Cl_3N_3O_3$

A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,31 g, 0,51 mmoles) en etanol anhidro (20 ml) se le añaden níquel Raney (0,6 g) e hidrazina anhidra (0,118 g, 2,54 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 0,5 h y se filtra a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, tres veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-amino-fenoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,28 g, 95%). EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{22}Cl_3N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 578,0800; hallado: 578,0797.

#### Ejemplo 86b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-amino-fenoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

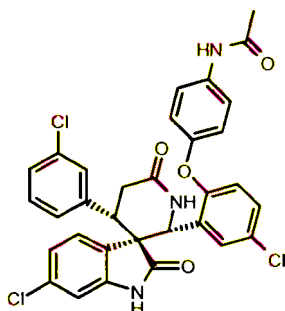


M.W. 578.88 C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

5 La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-amino-fenoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (60 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-amino-fenoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco mate (24 mg, 40%) (RO5259489-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-2'-[2-(4-aminofenoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco mate (24 mg, 40%) (RO5259490-000).

#### 10 Ejemplo 87

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-acetilamino-fenoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

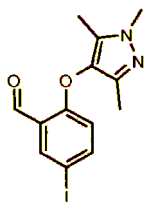


M.W. 620.92 C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5b se hace reaccionar la (2'S, 3S, 4'R)-2'-[2-(4-amino-fenoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,18 g, 0,32 mmoles), obtenida en el ejemplo 86a, con el cloruro de acetilo (28 mg, 0,352 mmoles) y trietilamina en tetrahidrofurano, obteniéndose la (2'S, 3S, 4'R)-2'-[2-(4-acetilamino-fenoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,13 g, 65%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>+ H[(M+H)<sup>+</sup>]: 620,0905; hallado: 620,0905.

#### 25 Ejemplo 88a

Obtención del compuesto intermedio 5-yodo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzaldehído



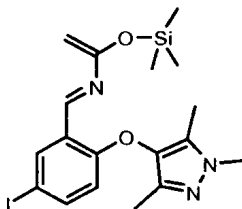
M.W. 356.17 C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 2-fluor-5-yodobenzaldehído (5,84 g, 23,4 mmoles) (Aldrich) con el 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ol (3,24 g, 25,7 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 5-yodo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzaldehído en forma de sólido amarillo (rendimiento =

8,1 g, 97%). Se obtiene el 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ol con arreglo al procedimiento descrito por Fagan, P.J. y col., en Can. J. Chem. vol. 57, 904-912, 1979.

Ejemplo 88b

- 5 Obtención del compuesto intermedio 1-[5-yodo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

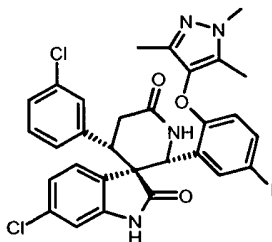


M.W. 469.40 C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si

- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 5-yodo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzaldehído (8,1 g, 23 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (4,7 ml, 23 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 9,1 ml, 23 mmoles), cloruro de trimetilsililo (2,9 ml, 23 mmoles), trietilamina (4,1 ml, 30 mmoles) y cloruro de acetilo (2,1 ml, 30 mmoles), obteniéndose el 1-[5-yodo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

15 Ejemplo 88c

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

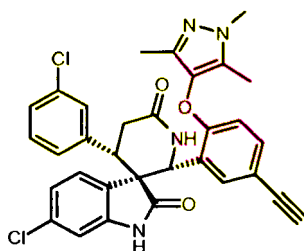


M.W. 687.36 C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1 b (3,5 g, 9 mmoles), con el 1-[5-yodo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (23 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento = 0,64 g, 10%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+ H[(M+H)<sup>+</sup>]: 687,0421; hallado: 687,0425.

30 Ejemplo 89a

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

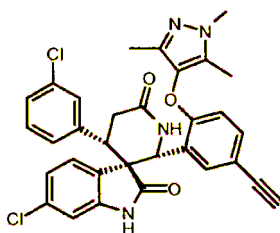


M.W. 585.49  $C_{32}H_{26}Cl_2N_4O_3$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se hace reaccionar la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,62 g, 0,9 mmoles) con el trimetilsilil-acetileno (0,88 g, 9 mmoles), Cul (10 mg), trietilamina (2,71 g, 27 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (50,5 mg, 0,07 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra y después se trata con una solución acuosa de NaOH en metanol, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,47 g, 90%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{32}H_{26}Cl_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$ : 584,1455; hallado: 584,1457.

#### Ejemplo 89b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

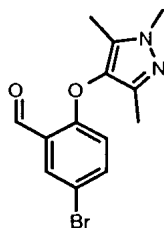


M.W. 585.49  $C_{32}H_{26}Cl_2N_4O_3$

La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,4 g) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco mate (0,18 g, 45%) (R05260375-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco mate (0,17 g, 44%) (R05260376-000).

#### Ejemplo 90a

Obtención del compuesto intermedio 5-bromo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzaldehído



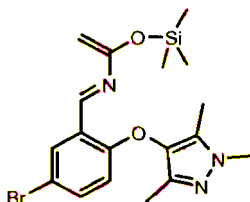
M.W. 309.16  $C_{13}H_{13}BrN_2O_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 5-bromo-2-fluorbenzaldehído (2 g, 10 mmoles) (Acros) con el 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ol (1,3 g, 10 mmoles) y  $K_2CO_3$  en N,N-dimetilacetamida,

obteniéndose el 5-bromo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzaldehído en forma de sólido blanco (rendimiento = 3,1 g, 100%).

#### Ejemplo 90b

5 Obtención del compuesto intermedio 1-[5-bromo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

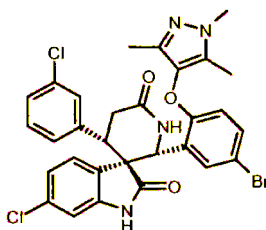


M.W. 422.40 C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si

10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 5-bromo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-benzaldehído (3,1 g, 10 mmoles) con el 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 (1,36 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1 g, 13 mmoles), obteniéndose el 1-[5-bromo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno  
15 en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 90c

20 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

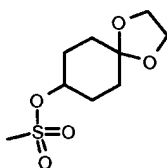


M.W. 640.36 C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1 b (1,2 g, 3 mmoles), con el 1-[5-bromo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (4,2 g, 10 mmoles) en tolueno y después con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento = 0,2 g, 10%) EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 639,0560; hallado: 639,0561.

#### Ejemplo 91a

35 Obtención del compuesto intermedio metanosulfonato de 1,4-dioxo-espiro[4,5]dec-8-ilo



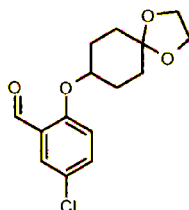
M.W. 236.29 C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S

De manera similar al método descrito en el ejemplo 32a se hace reaccionar el 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol (5,1 g, 32 mmoles) (Alfa) con el cloruro de metanosulfonilo (3,7 g, 32 mmoles, Aldrich) y trietilamina en diclorometano, obteniéndose el metanosulfonato de 1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-ilo en forma de aceite ligeramente amarillo (rendimiento = 6,8 g, 90%).

5

Ejemplo 91 b

Obtención del compuesto intermedio 5-cloro-2-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-ilo)-benzaldehído



10

M.W. 296.75 C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>4</sub>

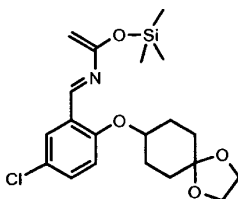
De manera similar al método descrito en el ejemplo 4a se hace reaccionar el 5-clorosalicilaldehído (2,32 g, 14,8 mmoles) (Aldrich) con el metanosulfonato de 1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-ilo (3,5 g, 14,8 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilformamida, obteniéndose 5-cloro-2-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-ilo)-benzaldehído en forma de aceite incoloro (rendimiento = 1,5 g, 34%).

15

Ejemplo 91 c

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-cloro-2-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-ilo)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

20



M.W. 409.99 C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>ClNO<sub>4</sub>Si

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1 d se emplea el 5-cloro-2-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-ilo)-benzaldehído (1,5 g, 5 mmoles) como material de partida en lugar del 4-(2-formil-4-yodo-fenoximetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo para reaccionar con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (0,8 g, 5 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 2 ml, 5 mmoles), cloruro de trimetilsililo (0,55 g, 5 mmoles), trietilamina (0,7 g, 6,8 mmoles) y cloruro de acetilo (0,5 g, 6,8 mmoles), obteniéndose el 1-[5-cloro-2-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-ilo)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

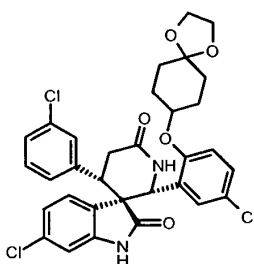
25

30

Ejemplo 91d

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-ilo)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

35

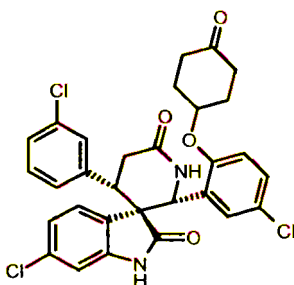


M.W. 627.95 C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1 b (0,4 g, 1 mmol), con el 1-[5-cloro-2-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (1,5 g, 5 mmoles) en tolueno, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,23 g, 37%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+ H[(M+H)<sup>+</sup>]: 627,1215; hallado: 627,1217.

#### Ejemplo 92

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-oxo-ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

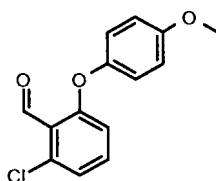


M.W. 583.90 C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

A una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,2 g, 0,32 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) y agua (1 ml) se le añade HCl acuoso (2 N, 1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h, después se neutraliza a pH 7 por adición de una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:1), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-oxo-ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,1 g, 54%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 583,0953; hallado: 583,0953.

#### Ejemplo 93a

Obtención del compuesto intermedio 2-cloro-6-(4-metoxi-fenoxi)-benzaldehído

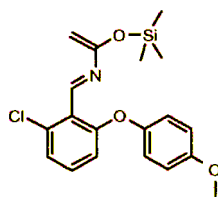


M.W. 262.69 C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>3</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 50a se hace reaccionar el 2,6-diclorobenzaldehído (2,7 g, 15 mmoles) (Aldrich) con el 4-metoxifenol (1,8 g, 15 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilacetamida, obteniéndose el 2-cloro-6-(4-metoxi-fenoxi)-benzaldehído en forma de aceite amarillo (rendimiento = 3,2 g, 80%).

#### Ejemplo 93b

Obtención del compuesto intermedio 1-[2-cloro-6-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

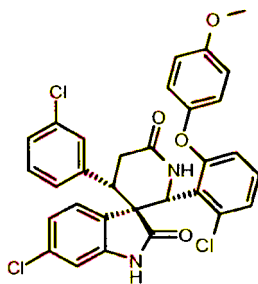


M.W. 375.93 C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>3</sub>Si

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 2-cloro-6-(4-metoxi-  
 5 fenoxi)benzaldehído (2,8 g, 10 mmoles) con el 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 (1,36 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1 g,  
 10 mmoles), obteniéndose el 1-[2-cloro-6-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en  
 forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 93c

Obtención de la (2'S, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[2-cloro-6-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-  
 10 piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

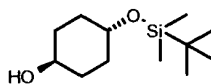


M.W. 593.89 C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-  
 oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (0,56 g, 1,4 mmoles), con el 1-[2-cloro-6-  
 (4-metoxi-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (10 mmoles) en tolueno y después con ácido  
 15 trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose (2'S, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[2-cloro-6-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-4'-(3-  
 20 clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo  
 (rendimiento = 0,52 g, 60%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 593,0796; hallado:  
 593,0797.

#### Ejemplo 94a

Obtención del compuesto intermedio trans-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexanol



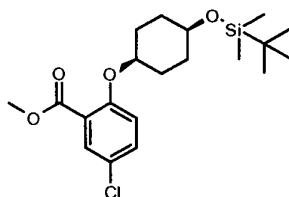
M.W. 230.43 C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si

A una solución del trans-1,4-ciclohexanodiol (3 g, 26 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (30 ml) se le añaden  
 a 0°C el imidazol (1,7 g, 26 mmoles) y el tert-butildimetilclorosilano (3,87 g, 26 mmoles). Se agita la mezcla  
 reaccionante a 0°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se  
 extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan  
 con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:2), obteniéndose el trans-  
 4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexanol en forma de sólido blanco (3,9 g, 65%). Se obtiene el material de partida,  
 el trans-1,4-ciclohexanodiol por cristalización de una mezcla 1:1 de cis-/trans-1,4-ciclohexanodiol con arreglo al  
 35 procedimiento descrito por Doyle, M.P. y col., en Org. Lett. vol. 7, nº 22, 5035-5038, 2005, los materiales  
 complementarios sin modificación.

#### Ejemplo 94b



Obtención del compuesto intermedio cis-2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexiloxi]-5-cloro-benzoato de metilo



M.W. 399.01 C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>ClO<sub>4</sub>Si

5

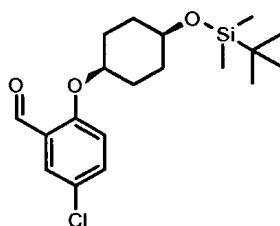
A una solución del 5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (2,07 g, 11 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (2,98 g, 14 mmoles) (Aldrich) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se le añade a 0°C una mezcla de trans-4-(tert-butil-dimetilsilaniloxi)-ciclohexanol (3,2 g, 14 mmoles) y trifenilfosfina (3,64 g, 14 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se vierte la mezcla sobre agua, se extrae con acetato de etilo (3x). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc al 5% en hexanos), obteniéndose el cis-2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexiloxi]-5-cloro-benzoato de metilo en forma de aceite amarillo (rendimiento = 4,0 g, 90%).

10

#### Ejemplo 94c

15

Obtención del compuesto intermedio cis-2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexiloxi]-5-cloro-benzaldehído



M.W. 368.98 C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>3</sub>Si

20

A una solución del cis-2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexiloxi]-5-cloro-benzoato de metilo (4 g, 10 mmoles) en éter de etilo anhidro (30 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución de LiAlH<sub>4</sub> (10 ml, 10 mmoles) (1 M) en éter de etilo. Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 0,5 h. Se trata la mezcla sucesivamente por goteo con agua (0,38 ml), una solución acuosa de NaOH (al 15%, 0,38 ml) y agua (1,14 ml). Se filtra la mezcla, se lava el precipitado granuloso con acetato de etilo (3x). Se reúnen los líquidos filtrados, se lavan con agua, salmuera, se separan, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose un aceite incoloro (3,6 g). Se disuelve el aceite en 1,2-dicloroetano y se le añade MnO<sub>2</sub> activado (8,34 g, 97 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 1 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se filtra a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el cis-2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexiloxi]-5-cloro-benzaldehído en forma de sólido amarillo (rendimiento = 3,6 g, 97%).

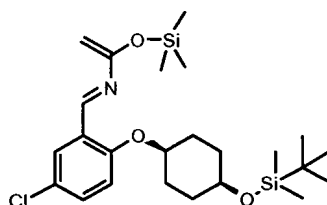
25

30

#### Ejemplo 94d

Obtención del compuesto intermedio 1-[2-[cis-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexiloxi]-5-cloro-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

35

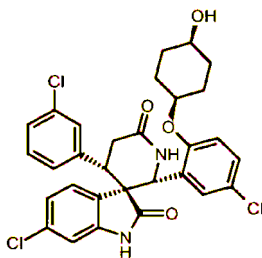


M.W. 482.22 C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>ClNO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el cis-2-[4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexilo]-5-cloro-benzaldehído (3,6 g, 9,8 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmoles), n-butir-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles), trietilamina (1,36 g, 13 mmoles) y cloruro de acetilo (1 g, 13 mmoles), obteniéndose el 1-[2-[cis-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexilo]-5-cloro-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 94d

- 10 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(cis-4-hidroxi-ciclohexilo)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

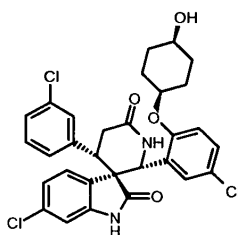


M.W. 585.91 C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1 b (1,52 g, 3,8 mmoles), con el 1-[2-[cis-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexilo]-5-cloro-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno (9,8 mmoles) en tolueno, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(cis-4-hidroxi-ciclohexilo)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,4 g, 18%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 585,1109; hallado: 585,1111.

#### Ejemplo 94e

- 25 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(cis-4-hidroxi-ciclohexilo)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

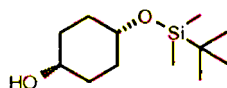


M.W. 585.91 C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

- 30 La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(cis-4-hidroxi-ciclohexilo)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (350 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(cis-4-hidroxi-ciclohexilo)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (0,15 g, 43%) (R05256716-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(cis-4-hidroxi-ciclohexilo)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (0,15 g, 43%) (R05256713-000).

#### Ejemplo 95a

Obtención del compuesto intermedio cis-4-(tert-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexanol

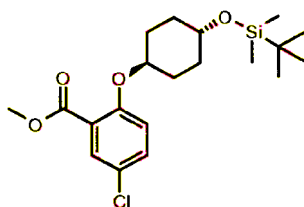


M.W. 230.43 C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 94a se hace reaccionar el cis-1,4-ciclohexanodiol (3,8 g, 33 mmoles) con el tert-butildimetilclorosilano (5 g, 34 mmoles) e imidazol en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el cis-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-ciclohexanol en forma de aceite incoloro (2,4 g, 31 %). El material de partida cis-1,4-ciclohexanodiol se obtiene a partir de una mezcla 1:1 de cis-/trans-1,4-ciclohexanodiol con arreglo al procedimiento descrito en EP-218433 sin modificación.

10 Ejemplo 95b

Obtención del compuesto intermedio trans-2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-ciclohexiloxi]-5-cloro-benzoato de metilo

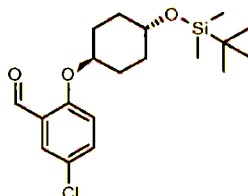


M.W. 399.01 C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>ClO<sub>4</sub>Si

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 94b se hace reaccionar el cis-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-ciclohexanol (2,7 g, 12 mmoles) con el 5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (1,77 g, 9,5 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo, trifenilfosfina en tetrahidrofurano, obteniéndose el trans-2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-ciclohexiloxi]-5-clorobenzoato de metilo en forma de aceite amarillo (rendimiento = 2,7 g, 71 %).

20 Ejemplo 95c

Obtención del compuesto intermedio trans-2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-ciclohexiloxi]-5-cloro-benzaldehído

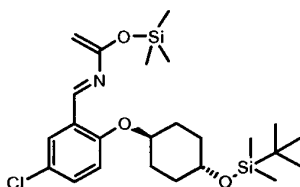


M.W. 368.98 C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>3</sub>Si

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 94c se hace reaccionar el trans-2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-ciclohexiloxi]-5-cloro-benzoato de metilo (2,7 g, 6,76 mmoles) con el LiAlH<sub>4</sub> (1 M, 6,76 ml, 6,76 mmoles) en éter de etilo, y después se oxida con MnO<sub>2</sub> activado (4,64 g, 54 mmoles) en diclorometano, obteniéndose el trans-2-[4-(tert-butildimetil-silaniloxy)-ciclohexiloxi]-5-cloro-benzaldehído en forma de sólido blanco (rendimiento = 1,12 g, 44%).

30 Ejemplo 95d

Obtención del compuesto intermedio 1-[2-[trans-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-ciclohexiloxi]-5-cloro-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

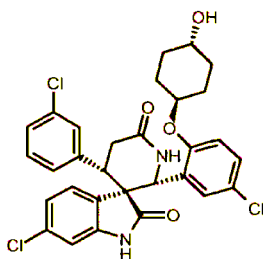


M.W. 482.22 C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>ClNO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el trans-2-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexiloxi]-5-cloro-benzaldehído (1,12 g, 3 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (0,63 ml, 3 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 1,2 ml, 3 mmoles), cloruro de trimetilsililo (0,39 ml, 3 mmoles), trietilamina (0,55 ml, 4 mmoles) y cloruro de acetilo (0,28 ml, 4 mmoles), obteniéndose el 1-[2-[trans-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexiloxi]-5-clorofenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### 10 Ejemplo 95d

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(trans-4-hidroxi-ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 585.91 C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

15

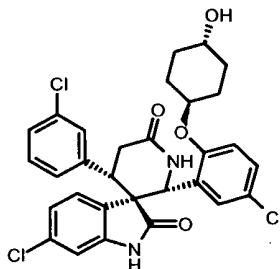
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (0,47 g, 1,2 mmoles), con el 1-[2-[trans-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexiloxi]-5-cloro-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (3 mmoles) en tolueno, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(cis-4-hidroxi-ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo pálido (rendimiento = 0,3 g, 42%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 585,1109; hallado: 585,1111.

20

#### 25 Ejemplo 95e

25

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(trans-4-hidroxi-ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral



M.W. 585.91 C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

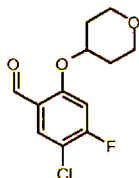
30

La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(trans-4-hidroxi-ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (250 mg) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(trans-4-hidroxi-ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido ligeramente amarillo (88 mg, 35%).

Ejemplo 96a

Obtención del compuesto intermedio 5-cloro-4-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzaldehído

5



M.W. 258.68 C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClFO<sub>3</sub>

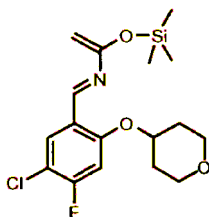
De manera similar al método descrito en el ejemplo 4a se hace reaccionar el 5-cloro-4-fluor-2-benzaldehído (2 g, 11,5 mmoles) con el metanosulfonato de tetrahidropiran-4-ilo (3,72 g, 17 mmoles), obtenido en el ejemplo 32a, y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el 5-cloro-4-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzaldehído en forma de sólido amarillo (rendimiento = 1,32 g, 44%). El material de partida, el 5-cloro-4-fluor-2-benzaldehído, se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Carter, J.S. y col., en US-6077850 sin modificación.

10

Ejemplo 96b

15

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-cloro-4-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



M.W. 371.92 C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>3</sub>Si

20

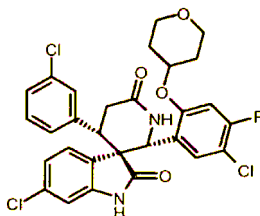
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 5-cloro-4-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzaldehído (1,32 g, 5 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (0,8 g, 10 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 2 ml, 5 mmoles), cloruro de trimetilsililo (0,55 g, 5 mmoles), trietilamina (0,7 g, 7 mmoles) y cloruro de acetilo (0,5 g, 7 mmoles), obteniéndose el 1-[5-cloro-4-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

25

Ejemplo 96c

30

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-4-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 589.88 C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

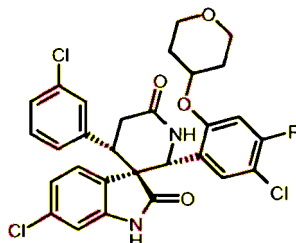
35

De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 5b, (0,79 g, 2 mmoles) con el 1-[5-cloro-4-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (5 mmoles) en tolueno y después se trata con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-4-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de

sólido blanco (rendimiento = 0,59 g, 50%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 589,0859; hallado: 589,0858.

#### Ejemplo 96c

- 5 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-4-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

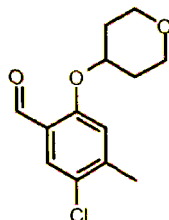


M.W. 589.88 C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

- 10 La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-4-fluor-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,3 g) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-4-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (0,099 g, 33%) (RO5259545-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-[5-cloro-4-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (0,128 g, 43%) (RO5259544-000).

#### Ejemplo 97a

- 20 Obtención del compuesto intermedio 5-cloro-4-metil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzaldehído

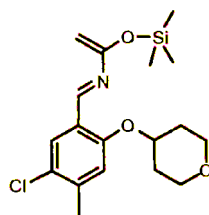


M.W. 254.72 C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub>

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 4a se hace reaccionar el 5-cloro-4-metil-2-benzaldehído (2 g, 11,7 mmoles) (Asta tech) con el metanosulfonato de tetrahidropiran-4-ilo (3,8 g, 17,6 mmoles), obtenido en el ejemplo 32a, y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el 5-cloro-4-metil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzaldehído en forma de sólido amarillo (rendimiento = 2 g, 67%).

#### Ejemplo 97b

- 30 Obtención del compuesto intermedio 1-[5-cloro-4-metil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

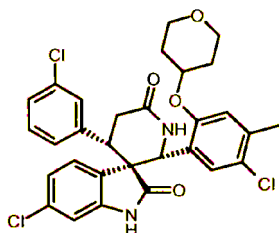


M.W. 367.95 C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>3</sub>Si

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 5-cloro-4-metil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzaldehído (2 g, 7,9 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 ml, 7,9 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 3,1 ml, 7,9 mmoles), cloruro de trimetilsililo (0,99 ml, 7,9 mmoles), trietilamina (1,42 ml, 10 mmoles) y cloruro de acetilo (0,73 ml, 10 mmoles), obteniéndose el 1-[5-cloro-4-metil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 97c

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-4-metil-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

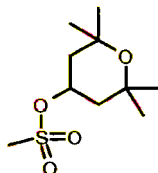


M.W. 585.91 C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 5b, (1,22 g, 3,14 mmoles) con el 1-[5-cloro-4-metil-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (7,8 mmoles) en tolueno y después se trata con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-4-metil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,59 g, 33%) EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 585,1109; hallado: 585,1109.

#### Ejemplo 98a

Obtención del compuesto intermedio metanosulfonato de 2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-ilo

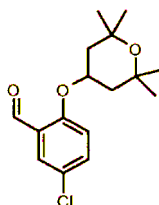


M.W. 236.33 C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>S

De manera similar al método descrito en el ejemplo 32a se hace reaccionar el 2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-ol (5,5 g, 35 mmoles) con el cloruro de metanosulfonilo (6 g, 52 mmoles, Aldrich) y trietilamina en diclorometano, obteniéndose el metanosulfonato de 2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-ilo en forma de aceite amarillo (rendimiento = 8,5 g, 100%). El material de partida, el 2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-ol, se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Nemeroff, N. y col., en J. Org. Chem. 43(2), 331-334, 1978, con ligeras modificaciones.

#### Ejemplo 98b

Obtención del compuesto intermedio 5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzaldehído

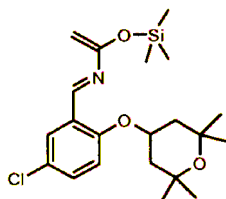


M.W. 296.80 C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>3</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 4a se hace reaccionar el 5-clorosalicilaldehído (4,6 g, 30 mmoles) (Aldrich) con el metanosulfonato de 2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-ilo (8 g, 34 mmoles) y  $K_2CO_3$  en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el 5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-ilo)-benzaldehído en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,94 g, 10%).

#### Ejemplo 98c

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-ilo)-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno

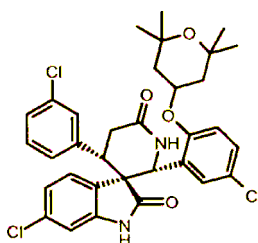


M.W. 410.03  $C_{21}H_{32}ClNO_3Si$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-ilo)-benzaldehído (0,94 g, 3 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazano (0,66 ml, 3 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 1,3 ml, 3 mmoles), cloruro de trimetilsililo (0,4 ml, 3 mmoles), trietilamina (0,57 ml, 4 mmoles) y cloruro de acetilo (0,29 ml, 4 mmoles), obteniéndose el 1-[5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-ilo)-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 98d

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-ilo)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



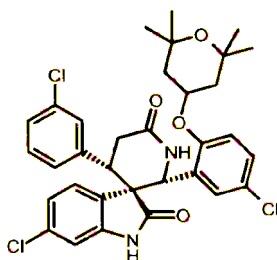
M.W. 627.99  $C_{33}H_{33}Cl_3N_2O_4$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (0,49 g, 1,3 mmoles), con el 1-[5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-ilo)-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno (3 mmoles) en tolueno, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-ilo)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,3 g, 37%); EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{33}H_{33}Cl_3N_2O_4 + H [(M+H)^+]$ : 627,1579; hallado: 627,1576.

#### Ejemplo 98e

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-ilo)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral



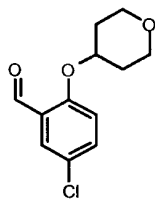


M.W. 627.99 C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

5 La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (0,1 g) se efectúa por SFC quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (33 mg, 33%) (RO5260373-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (33 mg, 33%) (RO5260374-000).

#### 10 Ejemplo 99a

Obtención del compuesto intermedio 5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzaldehído

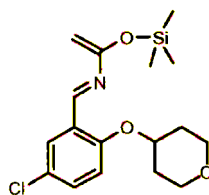


M.W. 240.69 C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>3</sub>

15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 4a se hace reaccionar el 5-clorosalicilaldehído (6 g, 39 mmoles) (Aldrich) con el metanosulfonato de tetrahidropiran-4-ilo (10 g, 46 mmoles), obtenido en el ejemplo 32a, y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en N,N-dimetilformamida, obteniéndose el 5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzaldehído en forma de sólido amarillo (rendimiento = 2 g, 64%).

#### 20 Ejemplo 99b

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

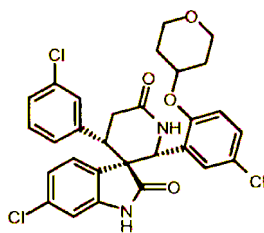


M.W. 353.92 C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub>Si

25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d se hace reaccionar el 5-cloro-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-benzaldehído (2 g, 8,3 mmoles) con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,7 ml, 8,3 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 3,3 ml, 8,3 mmoles), cloruro de trimetilsililo (1,06 ml, 8,3 mmoles), trietilamina (1,5 ml, 11 mmoles) y cloruro de acetilo (0,77 ml; 11 mmoles), obteniéndose el 1-[5-cloro-4-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 99c

35 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

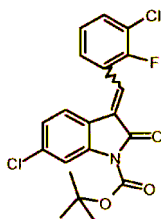


M.W. 571.89 C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 5b (1,3 g, 3,3 mmoles), con el 1-[5-cloro-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (8,3 mmoles) en tolueno y después se trata con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 1,2 g, 64%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 571,0953; hallado: 571,0951.

#### 10 Ejemplo 100a

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluor-bencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo



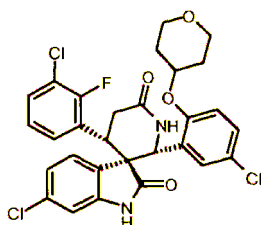
M.W. 408.26 C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>FNO<sub>3</sub>

15

20 De modo similar al método descrito en el ejemplo 1a y ejemplo 1b se hace reaccionar el 3-cloro-2-fluorbenzaldehído (3,1 g, 20 mmoles) con el 6-clorooxindol (3,3 g, 20 mmoles) y pirrolidina en metanol y después con el dicarbonato de di-tert-butilo (6,5 g, 30 mmoles) (Aldrich), trietilamina y 4-dimetilaminopiridina en diclorometano, obteniéndose el E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluor-bencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido amarillo (rendimiento = 6,1 g, 75%).

#### Ejemplo 100b

25 Obtención de la (2'R, 3R, 4'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-[5-cloro-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 589.88 C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

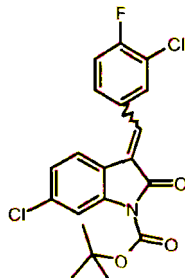
30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluor-bencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0,68 g, 1,66 mmoles) con el 1-[5-cloro-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (4 mmoles) en tolueno y después se trata con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-[5-cloro-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,12 g, 12%); EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 589,0859; hallado: 589,0856.

35

Ejemplo 101a

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-4-fluor-bencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo

5



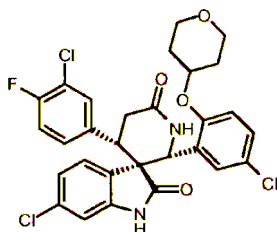
M.W. 408.26 C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>FNO<sub>3</sub>

De modo similar al método descrito en el ejemplo 1a y ejemplo 1b se hace reaccionar el 3-cloro-4-fluorbenzaldehído (3,5 g, 23 mmoles) con el 6-clorooxindol (4,7 g, 28 mmoles) y pirrolidina en metanol y después con el dicarbonato de di-tert-butilo (5 g, 23 mmoles) (Aldrich), trietilamina y 4-dimetilaminopiridina en diclorometano, obteniéndose el E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-4-fluor-bencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido amarillo (rendimiento = 4,5 g, 48%).

15

Ejemplo 101b

Obtención de la (2'R, 3R, 4'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 589.88 C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

20

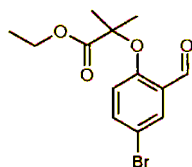
De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar el E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-4-fluor-bencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0,68 g, 1,66 mmoles) con el 1-[5-cloro-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (4 mmoles) en tolueno y después se trata con el ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,14 g, 14%) EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 589,0859; hallado: 589,0856.

25

Ejemplo 102a

30

Obtención del compuesto intermedio 2-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo



M.W. 315.17 C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>4</sub>

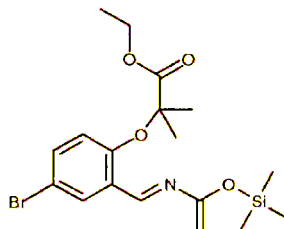
A una mezcla del 5-bromo-2-hidroxi-benzaldehído (14 g, 70 mmoles), KI (5 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19 g, 140 mmoles) en DMF (100 ml) se le añade el 2-bromo-2-metil-propionato de etilo (17,6 g, 90 mmoles). Se calienta la mezcla a 140°C

35

durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (15 g).

#### 5 Ejemplo 102b

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-bromo-2-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



M.W. 428.40 C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>4</sub>Si

10

A una mezcla del 2-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo (6 g, 19 mmoles) en THF (80 ml) se le añade a 0°C una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (1 M, 19 ml, 19 mmoles). Se agita la mezcla en atmósfera de argón a 0°C durante 1 h. Se le añade por goteo el cloruro de trimetilsililo (2,4 ml, 19 mmoles) y después la trietilamina (3,44 ml, 24,6 mmoles) en una porción y después por goteo una solución de cloruro de acetilo (1,75 ml, 24,6 mmoles) en éter de dietilo (80 ml). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtra rápidamente la mezcla a través de Celite en atmósfera de argón y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se disuelve el residuo en tolueno (19 ml), obteniéndose una solución (1 M) del compuesto epigrafiado.

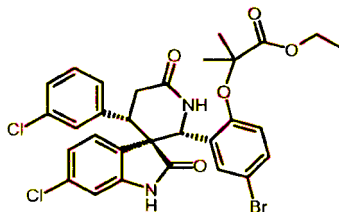
15

20

#### Ejemplo 102c

Obtención del compuesto intermedio (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

25



M.W. 646.37 C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

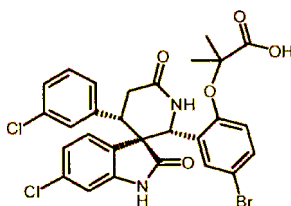
A una solución del 1-[5-bromo-2-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en tolueno (1 M, 12 ml, 12 mmoles) se le añade la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1-(carboxilato de tert-butilo)-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,5 g, 3,8 mmoles). Se irradia la mezcla reaccionante en el microondas a 135°C durante 40 min y se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (800 mg).

30

#### Ejemplo 102d

Obtención del compuesto intermedio (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

35

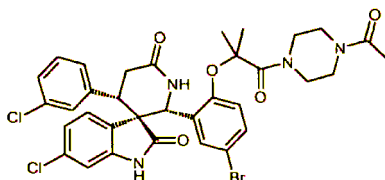


M.W. 618.32  $C_{28}H_{23}BrCl_2N_2O_5$

5 A una mezcla de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (700 mg, 1,08 mmoles) en metanol (20 ml) se le añade una solución de NaOH (120 mg, 3 mmoles) en agua (10 ml). Se calienta la mezcla a 60°C durante 1,5 h, se concentra para eliminar el metanol, se enfría a temperatura ambiente y se acidifica a pH 2 con HCl acuoso. Se recoge el precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (610 mg).

#### 10 Ejemplo 102e

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

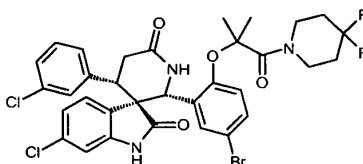


M.W. 728.468  $C_{34}H_{33}BrCl_2N_4O_5$

15 A una mezcla de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-hidroxycarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (40 mg, 0,065 mmoles), EDCI (18,7 mg, 0,098 mmoles), HOBt (15 mg, 0,098 mmoles) y DIPEA (25 mg, 0,2 mmoles) en THF (2 ml) se le añade la 1-piperazin-1-il-etanona (25 mg, 0,195 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (11 mg). m/z (M+H)<sup>+</sup>: 727.

#### 20 Ejemplo 103

25 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

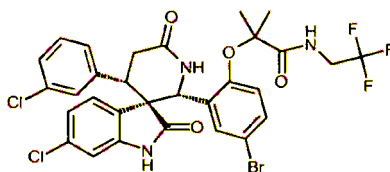


M.W. 721.423  $C_{33}H_{30}BrCl_2F_2N_3O_4$

30 A una mezcla de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-hidroxycarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (40 mg, 0,065 mmoles), EDCI (18,7 mg, 0,098 mmoles), HOBt (15 mg, 0,098 mmoles) y DIPEA (75 mg, 0,6 mmoles) en THF (2 ml) se le añade el clorhidrato de la 4,4-difluoropiperidina (30 mg, 0,195 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (19 mg). m/z (M+H)<sup>+</sup>: 720.

#### 35 Ejemplo 104

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[1-metil-1-(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)-etoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

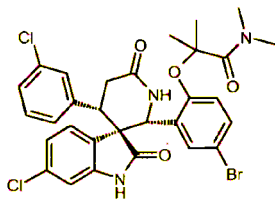


M.W. 699.349  $C_{30}H_{2}BrCl_2F_3N_3O_4$

5 A una mezcla de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (40 mg, 0,065 mmoles), EDCI (18,7 mg, 0,098 mmoles), HOBt (15 mg, 0,098 mmoles) y DIPEA (75 mg, 0,6 mmoles) en THF (2 ml) se le añade el clorhidrato de la 2,2,2-trifluoretilamina (25 mg, 0,185 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (19 mg). m/z (M+H)<sup>+</sup>: 698.

#### 10 Ejemplo 105

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

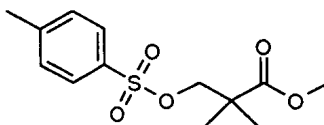


M.W. 645.378  $C_{30}H_{28}BrCl_2N_3O_4$

15 A una mezcla de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (40 mg, 0,065 mmoles), EDCI (18,7 mg, 0,098 mmoles), HOBt (15 mg, 0,098 mmoles) y DIPEA (75 mg, 0,6 mmoles) en THF (2 ml) se le añade el clorhidrato de la dimetilamina (20 mg, 0,25 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (26 mg). m/z (M+H)<sup>+</sup>: 644.

#### 20 Ejemplo 106a

25 Obtención del compuesto intermedio 2,2-dimetil-3-(tolueno-4-sulfoniloxi)-propionato de metilo

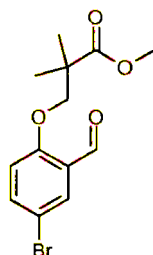


M.W. 286.35  $C_{13}H_{18}O_5S$

30 A una mezcla del 3-hidroxi-2,2-dimetil-propionato de metilo (13,2 g, 0,1 moles),  $K_2CO_3$  (20 g, 0,14 moles) y DMAP (6,2 g, 0,05 moles) en DCM (100 ml) se le añade el cloruro de p-toluenosulfonilo (19 g, 0,1 moles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y después se filtra. Se lava el líquido filtrado con HCl acuoso (1 M) y agua, se seca con  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (15 g).

#### 35 Ejemplo 106b

Obtención del compuesto intermedio 3-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-2,2-dimetil-propionato de metilo

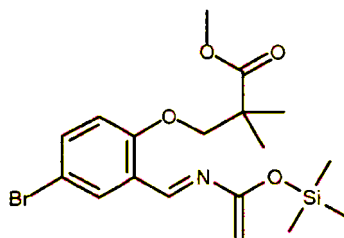


M.W. 315.17  $C_{13}H_{15}BrO_4$

- 5 A una mezcla del 5-bromo-2-hidroxi-benzaldehído (4 g, 20 mmoles), KI (1 g) y  $K_2CO_3$  (4 g, 29 mmoles) en DMF (10 ml) se le añade el 2,2-dimetil-3-(tolueno-4-sulfoniloxi)-propionato de metilo (6,9 g, 24 mmoles). Se calienta la mezcla a  $140^\circ C$  durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua (3x), se seca con  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,4 g).

10 Ejemplo 106c

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-bromo-2-(2-metoxicarbonil-2-metil-propoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

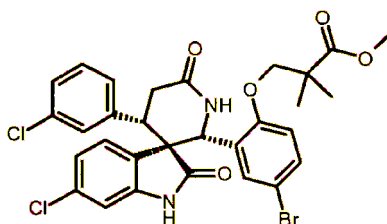


M.W. 428.4  $C_{18}H_{26}BrNO_4Si$

- 15 A una mezcla del 3-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-2,2-dimetil-propionato de metilo (5 g, 16 mmoles) en THF (80 ml) se le añade a  $0^\circ C$  una solución de la bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (1 M, 16 ml, 16 mmoles). Se agita la mezcla a la misma temperatura durante 1,5 h en atmósfera de argón. Se añade por goteo el cloruro de trimetilsililo (2 ml, 16 mmoles), la trietilamina (2,87 ml, 20,8 mmoles) en una porción y después por goteo una solución de cloruro de acetilo (1,46 ml, 20,8 mmoles) en éter de dietilo (80 ml). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtra rápidamente la mezcla a través de Celite en atmósfera de nitrógeno y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se disuelve el residuo en tolueno (16 ml), obteniéndose una solución (1 M) del compuesto epigrafiado.

25 Ejemplo 106d

Obtención del compuesto intermedio (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-metoxicarbonil-2-metil-propoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



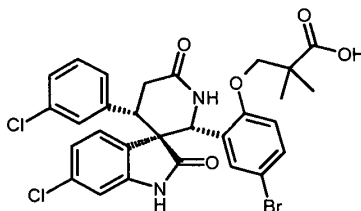
M.W. 646.37  $C_{30}H_{27}BrCl_2N_2O_5$

- 30 A una solución del 1-[5-bromo-2-(2-metoxicarbonil-2-metil-propoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en tolueno (1 M, 12 ml, 12 mmoles) se le añade la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1-(carboxilato de tert-butilo)-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,5 g, 3,8 mmoles). Se irradia la mezcla reaccionante en el microondas a  $135^\circ C$  durante 40 min y

se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (300 mg).

#### Ejemplo 106e

- 5 Obtención del compuesto intermedio (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-hidroxicarbonil-2-metil-propoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

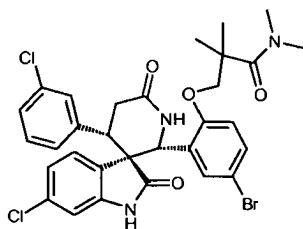


M.W. 632.34 C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

- 10 A una mezcla de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-metoxicarbonil-2-metil-propoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (106 mg, 0,16 mmoles) en metanol (6 ml) se le añade una solución de NaOH (30 mg, 0,75 mmoles) en agua (3 ml). Se calienta la mezcla a 60°C durante 5 h, se concentra para eliminar el metanol, se enfría a temperatura ambiente y se acidifica a pH 2 con HCl acuoso. Se recoge el precipitado y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (70 mg). m/z (M+H)<sup>+</sup>: 617.

#### Ejemplo 106f

- 20 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-dimetilcarbamoil-2-metil-propoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

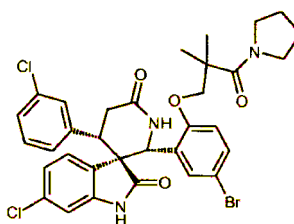


M.W. 659.405 C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

- 25 A una mezcla de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-hidroxicarbonil-2-metil-propoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (50 mg, 0,08 mmoles), EDCI (23 mg, 0,12 mmoles), HOBt (18,4 mg, 0,12 mmoles) y DIPEA (62 mg, 0,48 mmoles) en THF (2 ml) se le añade el clorhidrato de la dimetilamina (20 mg, 0,25 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (20 mg). m/z (M+H)<sup>+</sup>: 658.

#### 30 Ejemplo 107

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2,2-dimetil-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



M.W. 685.443 C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

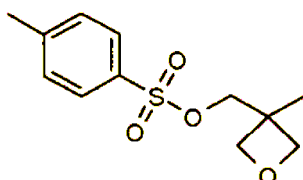
35



5 A una mezcla de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-hidroxicarbonil-2-metil-propoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (50 mg, 0,08 mmoles), EDCI (23 mg, 0,12 mmoles), HOBt (18,4 mg, 0,12 mmoles) y DIPEA (62 mg, 0,48 mmoles) en THF (2 ml) se le añade la pirrolidina (17 mg, 0,24 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (33 mg). m/z (M+H)<sup>+</sup>: 684.

#### Ejemplo 108a

10 Obtención del compuesto intermedio tolueno-4-sulfonato de 3-metil-oxetan-3-ilmetilo

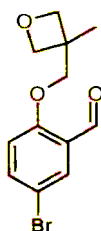


M.W. 256.32 C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>S

15 A una mezcla del (3-metil-oxetan-3-il)-metanol (10,2 g, 0,1 moles) y DMAP (18,3 g, 0,15 moles) en DCM (100 ml) se le añade el cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (19 g, 0,1 moles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y después se filtra. Se lava el líquido filtrado con HCl acuoso (1 M) y agua, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (18 g).

#### Ejemplo 108b

20 Obtención del compuesto intermedio 5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-benzaldehído

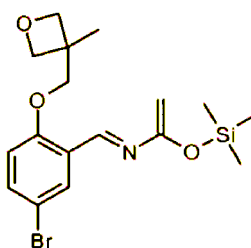


M.W. 285.14 C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>3</sub>

25 A una mezcla del 5-bromo-2-hidroxi-benzaldehído (14 g, 70 mmoles), KI (5 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19 g, 140 mmoles) en DMF (100 ml) se le añade el tolueno-4-sulfonato de 3-metil-oxetan-3-ilmetilo (18 g, 70 mmoles). Se calienta la mezcla a 140°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua 3 veces, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (10 g).

#### 30 Ejemplo 108c

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



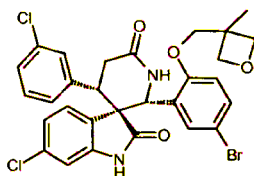
M.W. 398.38 C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>3</sub>Si

35

5 A una mezcla del 5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-benzaldehído (4,5 g, 16 mmoles) en THF (80 ml) se le añade a 0°C una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (1 M, 16 ml, 16 mmoles). Se agita la mezcla a la misma temperatura durante 1 h en atmósfera de argón. Se le añade por goteo el cloruro de trimetilsililo (2 ml, 16 mmoles) (Aldrich), después se añade la trietilamina (2,87 ml, 20,9 mmoles) en una porción y finalmente por goteo una solución de cloruro de acetilo (1,46 ml, 20,9 mmoles) en éter de dietilo (80 ml). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtra rápidamente la mezcla a través de Celite en atmósfera de nitrógeno y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se disuelve el residuo en tolueno (16 ml), obteniéndose una solución (1 M) del compuesto epigrafiado.

10 Ejemplo 108d

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



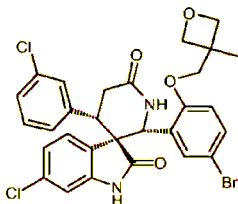
M.W. 616.337 C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

15

20 A una solución del 1-[5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en tolueno (1 M, 12 ml, 12 mmoles) se le añade la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1-(carboxilato de tert-butilo)-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,5 g, 3,8 mmoles). Se irradia la mezcla reaccionante en el microondas a 135°C durante 40 min y se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (300 mg). m/z (M+H)<sup>+</sup>: 616.

Ejemplo 108e

25 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral

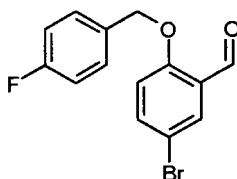


M.W. 616.337 C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

30 La separación de los dos enantiómeros de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (RO5220487-000) (40 mg) se efectúa por HPLC preparativa quiral, obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral (15 mg) (RO5247601-000) y la (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral (15 mg) (RO5247602-000).

Ejemplo 109a

40 Obtención del compuesto intermedio 5-bromo-2-(4-fluor-benciloxi)-benzaldehído

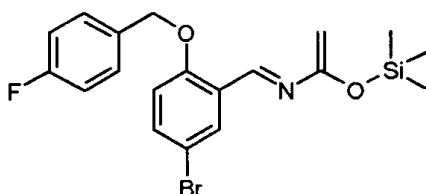


M.W. 309.14 C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrFO<sub>2</sub>

5 A una mezcla del 5-bromo-2-hidroxi-benzaldehído (5 g, 25 mmoles), KI (2 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7 g, 50 mmoles) en DMF (100 ml) se le añade el 1-clorometil-4-fluor-benceno (3,96 g, 28 mmoles). Se calienta la mezcla a 140°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua 3 veces, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,5 g).

10 Ejemplo 109b

Obtención del 1-[5-bromo-2-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

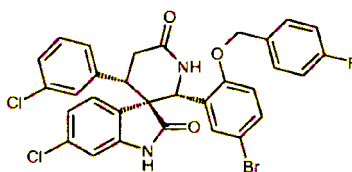


M.W. 422.37 C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>BrFNO<sub>2</sub>Si

15 A una mezcla del 5-bromo-2-(4-fluor-benciloxi)-benzaldehído (4,4 g, 14 mmoles) en THF (60 ml) se le añade a 0°C una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (1 M, 14 ml, 14 mmoles). Se agita la mezcla a la misma temperatura durante 1 h en atmósfera de argón. Se añade por goteo el cloruro de trimetilsililo (1,75 ml, 14 mmoles), después la trietilamina (2,51 ml, 18 mmoles) en una porción y finalmente por goteo una solución de cloruro de acetilo (1,28 ml, 18 mmoles) en éter de dietilo (60 ml). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtra rápidamente la mezcla a través de Celite en atmósfera de nitrógeno y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se disuelve el residuo en tolueno (14 ml), obteniéndose una solución (1 M) del compuesto epigrafiado.

25 Ejemplo 109c

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

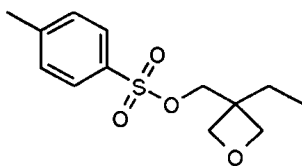


M.W. 640.334 C<sub>31</sub>H<sub>22</sub>BrCl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

35 A una solución del 1-[5-bromo-2-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en tolueno (1 M, 12 ml, 12 mmoles) se le añade la E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-1-(carboxilato de tert-butilo)-1,3-dihidroindol-2-ona (1,5 g, 3,8 mmoles). Se irradia la mezcla reaccionante en el microondas a 135°C durante 40 min y se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (160 mg). m/z (M+H)<sup>+</sup>: 639.

40 Ejemplo 110a

Obtención del compuesto intermedio tolueno-4-sulfonato de 3-etil-oxetan-3-ilmetilo

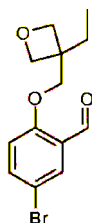


M.W. 270.35 C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>S

- 5 A una mezcla del (3-etil-oxetan-3-il)-metanol (11,6 g, 0,1 moles) y DMAP (18,3 g, 0,15 moles) en DCM (100 ml) se le añade el cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (19 g, 0,1 moles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se filtra. Se lava el líquido filtrado con HCl acuoso (1 M) y agua, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (19 g).

Ejemplo 110b

- 10 Obtención del compuesto intermedio 5-bromo-2-(3-etil-oxetan-3-ilmetoxi)-benzaldehído

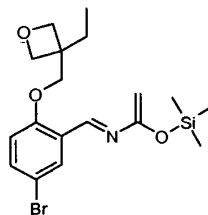


M.W. 299.17 C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>3</sub>

- 15 A una mezcla del 5-bromo-2-hidroxi-benzaldehído (14 g, 70 mmoles), KI (5 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19 g, 140 mmoles) en DMF (100 ml) se le añade el tolueno-4-sulfonato de 3-etil-oxetan-3-ilmetilo (19 g, 70 mmoles). Se calienta la mezcla a 140°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua 3 veces, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (10 g).

20 Ejemplo 110c

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-bromo-2-(3-etil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

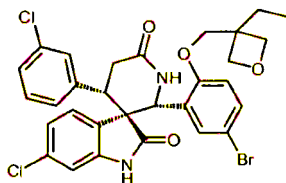


M.W. 412.40 C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>3</sub>Si

- 25 A una mezcla del 5-bromo-2-(3-etil-oxetan-3-ilmetoxi)-benzaldehído (5,9 g, 20 mmoles) en THF (80 ml) se le añade a 0°C una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (1 M, 20 ml, 20 mmoles). Se agita la mezcla a la misma temperatura durante 1 h en atmósfera de argón. Se le añade por goteo el cloruro de trimetilsililo (2,5 ml, 20 mmoles) (Aldrich), después la trietilamina (3,6 ml, 26 mmoles) en una porción y finalmente por goteo una solución de cloruro de acetilo (1,83 ml, 26 mmoles) en éter de dietilo (80 ml). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtra rápidamente la mezcla a través de Celite en atmósfera de nitrógeno y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se disuelve el residuo en tolueno (20 ml), obteniéndose una solución (1 M) del compuesto epigrafiado.

35 Ejemplo 110d

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(3-etil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

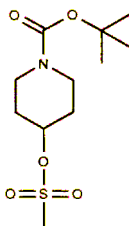


M.W. 630.363  $C_{30}H_{27}BrCl_2N_2O_4$

5 A una solución del 1-[5-bromo-2-(3-etil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno en tolueno (1 M, 12 ml, 12 mmoles) se le añade la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1-(carboxilato de tert-butilo)-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,5 g, 3,8 mmoles). Se irradia la mezcla reaccionante en el microondas a 135°C durante 40 min y se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (200 mg). m/z (M+H)<sup>+</sup>: 629.

#### Ejemplo 111a

Obtención del compuesto intermedio 4-metanosulfoniloxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

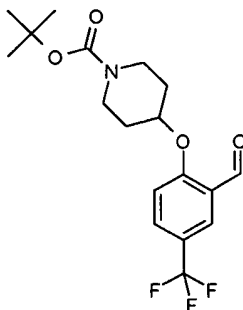


M.W. 279.36  $C_{11}H_{21}NO_5S$

20 A 0°C, a una solución del 4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (4 g, 20,20 mmoles) y DMAP (3 g, 24 mmoles) en DCM (50 ml) se le añade el cloruro de metanosulfonilo (2,7 g, 24 mmoles). Se agita la mezcla durante 2 h y se filtra. Se lava el líquido filtrado con HCl 0,5N (50 ml), una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M, 50 ml) y salmuera (50 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (5 g).

#### Ejemplo 111b

Obtención del compuesto intermedio 4-(2-formil-4-trifluorometil-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

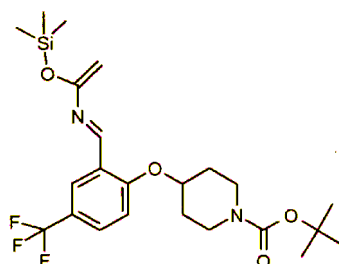


M.W. 373.38  $C_{18}H_{22}F_3NO_4$

30 Se calienta a 100°C durante 1 h una mezcla del 2-hidroxi-5-trifluorometil-benzaldehído (1,36 g, 7,17 mmoles), 4-metanosulfoniloxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,2 g, 7,88 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,96 g, 21,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (15 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se filtra y se concentra el líquido filtrado. Se disuelve el residuo en DCM (50 ml). Se lava la solución con agua, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,43 g).

#### Ejemplo 111 c

Obtención del compuesto intermedio 1-[2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)]-5-trifluorometil-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



M.W. 486.61 C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si

5

En atmósfera de argón al tetrahidrofurano seco (10 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución de LiHMDS (3,8 mmoles, 3,8 ml) en THF (1 M) y después el 4-(2-formil-4-trifluorometil-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,43 g, 3,83 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h y se le añade por goteo el cloruro de trimetilsililo (0,48 ml, 3,8 mmoles). Se baja la temperatura de la mezcla a 0°C enfriando con un baño de hielo. A esta mezcla se le añade la trietilamina (0,71 ml, 4,87 mmoles) en una porción y después por goteo una solución de cloruro de acetilo (0,36 ml, 4,87 mmoles) en éter de dietilo (20 ml). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra rápidamente la mezcla a través de Celite en atmósfera de nitrógeno y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

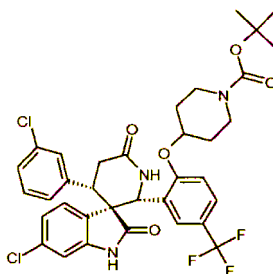
10

15

#### Ejemplo 111d

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)]-5-trifluorometil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

20



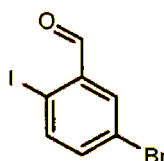
M.W. 704.58 C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

A una solución del 1-[2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)]-5-trifluorometilfenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (2,6 g, 5,4 mmoles) en tolueno (5,4 ml) se le añade la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1-carboxilato de tert-butilo-1,3-dihidro-indol-2-ona (300 mg, 0,77 mmoles). En atmósfera de argón se calienta la mezcla a 130°C durante 30 min por irradiación de microondas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose el compuesto epigrafiado (10 mg). m/z (M+H)<sup>+</sup>:704

25

#### 30 Ejemplo 112a

Obtención del compuesto intermedio 5-bromo-2-yodo-benzaldehído



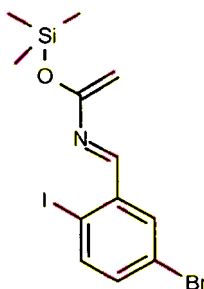
M.W. 310.92 C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>BrIO

35

A una solución de la 5-bromo-2-yodo-benzonitrilo (1,54 g, 5 mmoles) en DCM (15 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución de DIBALH (6 ml, 6 mmoles). Después de la adición se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 2 h. Se vierte la mezcla sobre 20 g de hielo y 20 ml de HCl 1 N, se filtra, se extrae con DCM (40 ml), se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra, obteniéndose el producto en bruto (rendimiento = 1,2 g).

#### Ejemplo 112b

Obtención del compuesto intermedio 1-(2-yodo-5-bromo-fenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

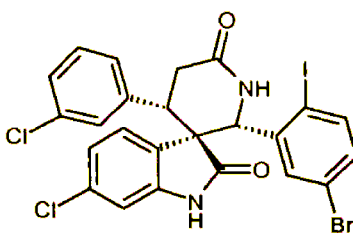


M.W. 424.15 C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrIOSi

En atmósfera de argón, al tetrahidrofurano seco (120 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución de LiHMDS (42 mmoles, 42 ml) en THF y después el 5-bromo-2-yodo-benzaldehído (13 g, 42 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h y se le añade por goteo el cloruro de trimetilsililo (5,32 ml, 42 mmoles). Se baja la temperatura de la mezcla a 0°C enfriando con un baño de hielo. A esta mezcla se le añade la trietilamina (7,6 ml, 54,4 mmoles) en una porción y después por goteo una solución de cloruro de acetilo (3,9 ml, 54,4 mmoles) en éter de dietilo (200 ml). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. En atmósfera de nitrógeno se filtra rápidamente la mezcla a través de Celite y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma amarilla, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 112c

Obtención del compuesto intermedio (2'S, 3R, 4'S)-2'-(5-bromo-2-yodo-fenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

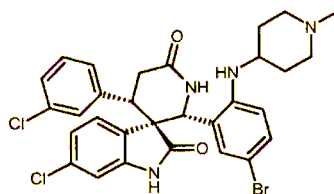


M.W. 642.12 C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 32d se hace reaccionar la E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-1-carboxilato de tert-butilo-1,3-dihidro-indol-2-ona (3,9 g, 8 mmoles) con el 1-(5-bromo-2-yodo)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (21 mmoles) en tolueno, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento = 600 mg).

#### Ejemplo 112d

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenil]-6-cloro-4'-(5-cloro-2-metil-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica



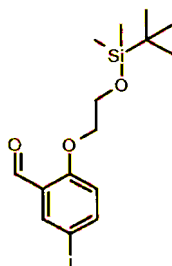
M.W. 628.40

 $C_{30}H_{29}Cl_2N_4O_2$ 

En atmósfera de argón, a una solución de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-bromo-2-iodofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica (32 mg, 0,05 mmoles) en DMF (5 ml) se le añaden la 1-metil-piperidin-4-ilamina (8 mg g, 0,075 mmoles),  $Cs_2CO_3$  (33 mg, 0,01 mmoles), 2-acetil-ciclohexanona (1,4 mg) y CuI (1 mg). Se agita la mezcla a t.amb. durante 5 h y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa de  $NaHCO_3$ , se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. Se purifica el residuo con HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento = 10 mg). m/z (M+H)<sup>+</sup>:627.

Ejemplo 113a

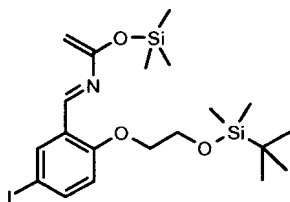
Obtención del compuesto intermedio 2-[2-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-yodo-benzaldehído

M.W. 406.34  $C_{15}H_{23}IO_3Si$ 

A una solución del 5-yodosalicilaldehído (6,68 g, 26,9 mmoles) (Aldrich) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se le añaden  $K_2CO_3$  anhidro (11,17 g, 80,7 mmoles) y (2-bromo-etoxi)-tert-butil-dimetil-silano (7,74 g, 32,3 mmoles, Aldrich). Se calienta la mezcla reaccionante a 65°C durante 18 h. Se enfría el material en bruto a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra, obteniéndose el 2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-yodo-benzaldehído en forma de aceite amarillo (rendimiento = 10 g, 100%).

Ejemplo 113b

Obtención del compuesto intermedio 1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-yodo-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

M.W. 519.58  $C_{20}H_{34}INO_3Si_2$ 

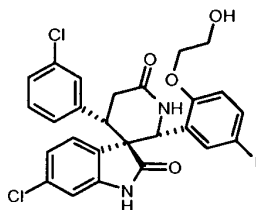
En atmósfera de nitrógeno, al 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (4,36 ml, 21 mmoles) (Aldrich) se le añade a temperatura ambiente el n-butil-litio (2,5 M, 8,4 ml, 21 mmoles) (Aldrich). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añade el tetrahidrofurano seco (60 ml) y después el 2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-yodo-benzaldehído (8,53 g, 21 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h y se le añade por goteo el cloruro de trimetilsililo (2,66 ml, 21 mmoles) (Aldrich). Se baja la temperatura



- de la mezcla a 0°C enfriando con un baño de hielo. A esta mezcla se le añade la trietilamina (3,8 ml, 27,2 mmoles) en una porción y después por goteo una solución de cloruro de acetilo (1,94 ml, 27,2 mmoles) en éter de dietilo (100 ml). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtra rápidamente la mezcla a través de Celite en atmósfera de nitrógeno y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose el 1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-yodo-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de aceite amarillo, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 113c

- 10 Obtención del compuesto intermedio (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica

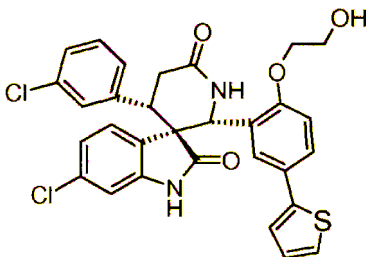


M.W. 623.28 C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

- 15 A una solución de la 1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-yodo-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (21 mmoles) en tolueno (30 ml) se le añade el E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b (1,2 g, 3,1 mmoles). En un tubo sellado se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno a 140°C durante 45 min. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se concentra la mezcla reaccionante. Se disuelve el residuo en diclorometano (20 ml) y se le añade el ácido trifluoracético (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 h y se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:3), obteniéndose la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 0,46 g, 25%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 622,9996; hallado: 622,9995.

#### Ejemplo 113d

- 30 Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-tiofenil)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica



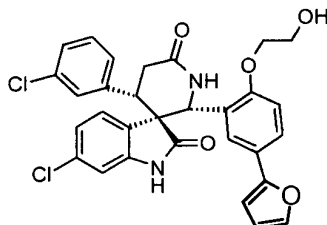
M.W. 579.51 C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

- 35 Se mezclan la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2-hidroxi-etoxi)-5-yodofenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica (150 mg, 0,24 mmoles), trifenilfosfina (Aldrich, 25 mg), tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (Strem Chemicals, MA, 25 mg), yoduro de cobre (2 mg, Aldrich) y 2-(tributylestanil)tiofeno (585 mg, 1,56 mmoles, Aldrich) con 1,4-dioxano (4 ml). Se purga la mezcla con nitrógeno y se agita a 85°C durante 1,5 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose un residuo amarillo. Se cromatografía en un aparato ISCO eluyendo con EtOAc y después con MeOH al 5% en EtOAc con recristalización posterior en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano, obteniéndose un sólido blanco mate. 20 mg. EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: hallado: 579,0905; calculado: 579,0907.

Ejemplo 114

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-furanil)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral

5



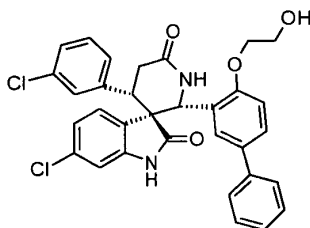
M. W. 563.44  $C_{30}H_{24}Cl_2N_2O_5$

Se mezclan la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2-hidroxi-etoxi)-5-yodofenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica (120 mg, 0,19 mmoles), trifenilfosfina (Aldrich, 30 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (Strem Chemicals, MA, 20 mg), Cul (2 mg, Aldrich) y 2-(tributilestanol)furano (200 mg, 0,56 mmoles, Aldrich) con el 1,4-dioxano (4 ml). Se purga la mezcla con nitrógeno y se agita a 80°C durante 1,5 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose un residuo amarillo. Se cromatografía en un aparato ISCO eluyendo con EtOAc y después con MeOH al 5% en EtOAc, obteniéndose una película amarilla. 32 mg. Se separa (se resuelve) el producto en una máquina SFC con un caudal de 2 ml/min, 35% de metanol, 100 Par y 30°C, obteniéndose dos enantiómeros. EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: hallado: 563,1133; calculado: 563,1135.

Ejemplo 115

20

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2-hidroxi-etoxi)-5-fenil-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica



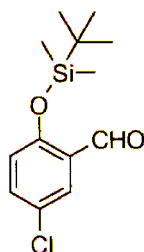
M. W. 573.48  $C_{32}H_{26}Cl_2N_2O_4$

25

Se mezclan la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2-hidroxi-etoxi)-5-yodofenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica (200 mg, 0,32 mmoles), trifenilfosfina (Aldrich, 30 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (Strem Chemicals, MA, 32 mg), Cul (3 mg, Aldrich) y tributilfenil-estaño (587 mg, 1,60 mmoles, Aldrich) con el 1,4-dioxano (4 ml). Se purga la mezcla con nitrógeno y se agita a 80°C durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con THF y se filtra a través de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose un residuo marrón, que se cromatografía en un aparato ISCO eluyendo con EtOAc al 50% en hexano y después con EtOAc y posterior purificación por HPLC con CH<sub>3</sub>CN del 25 al 65% en H<sub>2</sub>O, obteniéndose un sólido blanco. 7,8 mg. EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: hallado: 573,1340; calculado: 573,1343.

Ejemplo 116a

Obtención del compuesto intermedio 4-cloro-2-tert-butil-dimetilsilaniloxi-benzaldehído

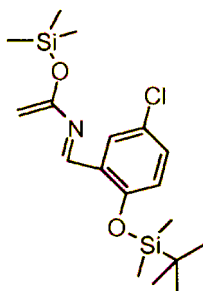


M.W. 270.83 C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>2</sub>Si

A una solución agitada del 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído (Aldrich, 7,83 g, 50 mmoles) en cloruro de metileno (150 ml) se le añaden el imidazol (Aldrich, 3,72 g, 54,6 mmoles) y tert-butil-dimetil-cloro-silano (Aldrich, 7,84 g, 52 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Se añade una segunda porción de imidazol (1,2 g) y se agita la mezcla durante 1 h. Se vierte la mezcla sobre una solución saturada de bicarbonato sódico (150 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2x50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua, salmuera y se secan con sulfato magnésico. Por eliminación del disolvente se obtiene un sólido blanco mate. 13,62 g.

#### Ejemplo 116b

Obtención del compuesto intermedio 1-[2-(tert-butil-dimetilsilaniloxy)-5-cloro-fenil]-3-trimetilsilaniloxy-2-aza-1,3-butadieno

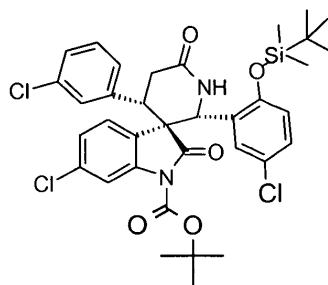


M.W. 384.07 C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>ClNO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>

A una solución agitada del 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (3,34 g, 20 mmoles) se le añade lentamente a 0°C el n-BuLi (2,5 M, 8 ml) y se agita la mezcla durante 15 min. Se añade el THF (40 ml) y después el 4-cloro-2-tert-butildimetilsilaniloxy-benzaldehído (5,42 g, 20 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 30 min. Se añaden el cloruro de trimetilsilanilo (26 mmoles), cloruro de acetilo (26 mmoles) y trimetilamina (26 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Se filtra rápidamente la mezcla a través de un lecho corto de gel de sílice y se lava el lecho con EtOAc al 30% en hexanos para asegurarse de que la totalidad del azadieno ha pasado por el filtro. Se concentra el líquido filtrado a t.amb. y se emplea directamente para el paso siguiente.

#### Ejemplo 116c

Obtención del compuesto intermedio (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(tert-butil-dimetilsilaniloxy)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,6'-dioxo-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-1-carboxilato de tert-butilo racémico

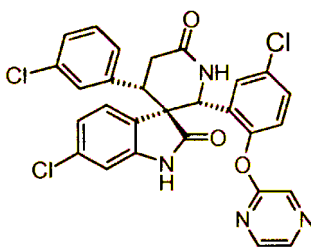


M.W. 700.17  $C_{35}H_{39}Cl_3N_2O_5Si$

- 5 Se mezclan el E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo (3,89 g, 10 mmoles) y el 1-[5-cloro-2-(tert-butil-dimetilsilanilo)-fenil]-3-trimetilsilanilo-2-aza-1,3-butadieno (20 mmoles) con el tolueno (110 ml). Se agita la mezcla a 110°C durante 2 h. Se elimina el disolvente y se cromatografía el residuo (EtOAc del 15% al 35% en hexanos), obteniéndose una espuma. 1,66 g. EM ( $H^+$ ): 701.

#### Ejemplo 116d

- 10 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-2-(2-pirazinilo)-fenil]-espiro-[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

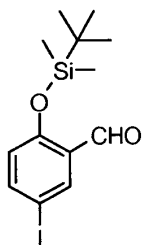


M.W. 565.85,  $C_{28}H_{19}Cl_3N_4O_3$

- 15 A una solución agitada del (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(tert-butil-dimetilsilanilo)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,6'-dioxo-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-1-carboxilato de tert-butilo racémico (140 mg, 0,2 mmoles) en 1,4-dioxano (4 ml), se le añade el fluoruro de tetrabutilamonio (Aldrich, 0,4 mmoles, 0,4 ml de una solución 1 M en THF) y se agita la mezcla a t.amb. durante 30 min. Se añade la 2-cloro-pirazina (Aldrich, 0,40 mmoles) y se agita la mezcla resultante a reflujo durante 8 h. Se elimina el disolvente y se cromatografía el residuo en un aparato ISCO (MeOH al 5% en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido marrón. 24 mg. EM ( $H^+$ ): 565.

#### Ejemplo 117a

- 25 Obtención del compuesto intermedio 4-yodo-2-tert-butil-dimetilsilanilo-benzaldehído

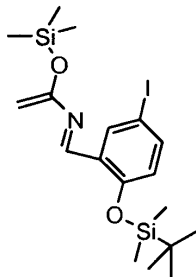


M.W. 362.29  $C_{13}H_{19}IO_2Si$

- 30 A una solución agitada del 5-yodo-2-hidroxi-benzaldehído (Aldrich, 15,5 g, 62,5 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) se le añaden el imidazol (Aldrich, 4,28 g, 63 mmoles) y tert-butil-dimetil-cloro-silano (Aldrich, 9,45 g, 63 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5,5 h y se vierte sobre una solución 1 N de hidróxido sódico (150 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2x50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua, salmuera y se secan con sulfato magnésico. Por eliminación del disolvente se obtiene un aceite que se cromatografía (empleando hexano como eluyente), obteniéndose un aceite incoloro. 16,6 g.

Ejemplo 117b

5 Obtención del compuesto intermedio 1-[5-bromo-2-(tert-butil-dimetilsilanilo)-fenil]-3-trimetilsilanilo-2-aza-1,3-butadieno



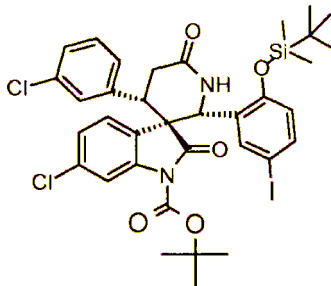
M.W. 475.52 C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>INO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>

10 A una solución agitada del 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (6,4 g, 40 mmoles) se le añade lentamente a 0°C el n-Buli (2,5 M, 16 ml) y se agita la mezcla durante 15 min. Se le añade el THF (80 ml) y después el 4-yodo-2-tert-butildimetilsilanilo-benzaldehído (14,48 g, 40 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 30 min. Se le añaden el cloruro de trimetilsilano (40 mmoles), cloruro de acetilo (40 mmoles) y trimetilamina (40 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Se filtra rápidamente la mezcla a través un lecho corto de gel de sílice y se lava el lecho con EtOAc al 30 % en hexanos para asegurarse de que la totalidad del azadieno ha pasado por el filtro. Se concentra el líquido filtrado a t.amb. y se emplea directamente para el paso siguiente.

15

Ejemplo 117c

20 Obtención del compuesto intermedio (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(tert-butil-dimetilsilanilo)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,6'-dioxo-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-1-carboxilato de tert-butilo racémico

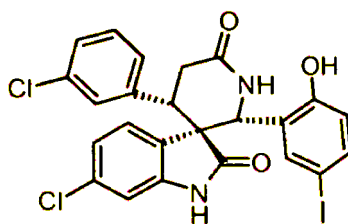


M.W. 793.61 C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si

25 Se mezclan el E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo (3,85 g, 13 mmoles) y 1-[5-bromo-2-(tert-butil-dimetilsilanilo)-fenil]-3-trimetilsilanilo-2-aza-1,3-butadieno (40 mmoles) con el tolueno (110 ml). Se agita la mezcla a 110°C durante 2 h. Se elimina el disolvente y se cromatografía el residuo (EtOAc del 15% al 35% en hexanos), obteniéndose una espuma. 4,65 g. EM (H<sup>+</sup>): 693.

Ejemplo 117d

30 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-yodofenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

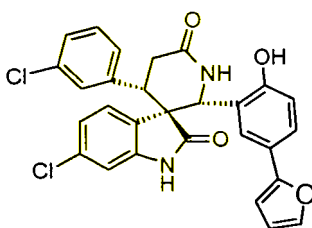


M.W. 579.23  $C_{24}H_{17}Cl_2IN_2O_3$

5 Se disuelve el (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(tert-butil-dimetilsilaniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,6'-dioxo-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-1-carboxilato de tert-butilo racémico (200 mg, 0,25 mmoles) en  $CH_2Cl_2$  (5 ml) y se agita la solución a t.amb. durante 2 h. Se elimina el disolvente y se reparte el residuo entre agua y cloruro de metileno. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se cromatografía el residuo, obteniéndose un sólido blanco, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM ( $H^+$ ), 579.

10 Ejemplo 117e

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-(2-furanil)-2-hidroxi-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

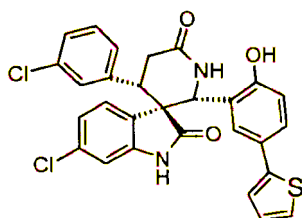


M.W. 519.39,  $C_{28}H_{20}Cl_2N_2O_4$

15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 114 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-yodofenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica. EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{28}H_{20}Cl_2N_2O_4 + H [(M+H)^+]$ : hallado: 519,0873; calculado: 519,0873.

20 Ejemplo 118

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-(2-tiofuranil)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

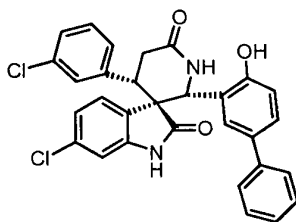


M.W. 535.45,  $C_{28}H_{20}Cl_2N_2O_3S$

25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 113d se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-yodofenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica. EM ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{28}H_{20}Cl_2N_2O_3S + H [(M+H)^+]$ : hallado: 535; calculado: 534.

30 Ejemplo 119

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-fenil]-fenil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

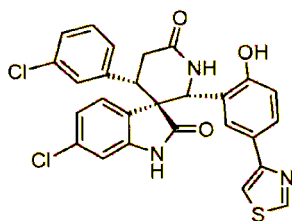


M.W. 529.43,  $C_{30}H_{22}Cl_2N_2O_3$

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 115 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-yodofenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica. EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{22}Cl_2N_2O_3 + H [(M+H)^+]$ : hallado: 529,1080; calculado: 529,1080.

#### 10 Ejemplo 120

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-(2-tiazolil)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

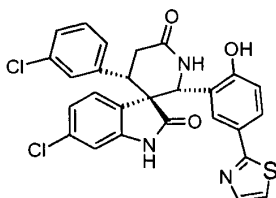


M.W. 536.44,  $C_{27}H_{19}Cl_2N_3O_3S$

15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 113d se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-yodofenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica (214d) y el 4-(tributilestanil)tiazol (Synthonix). EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{27}H_{19}Cl_2N_3O_3S + H [(M+H)^+]$ : hallado: 536,0598; calculado: 536,0597.

#### 20 Ejemplo 121

25 Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-(2-tiazolil)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

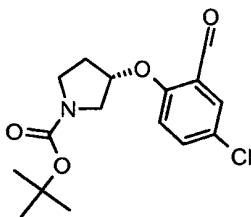


M.W. 536.44,  $C_{27}H_{19}Cl_2N_3O_3S$

30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 113d se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-yodofenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica y el 2-(tributilestanil)tiazol (Synthonix). EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{27}H_{19}Cl_2N_3O_3S+H [(M+H)^+]$ : hallado: 536,0598; calculado: 536,0597.

#### 35 Ejemplo 122a

Obtención del compuesto intermedio (S)-3-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

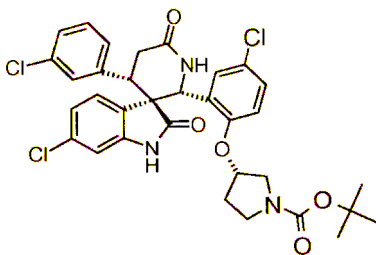


M.W. 325.79, C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub>

5 A una solución de la (R)-1-N-boc-3-hidroxi-pirrolidina (4,89 g, 26,12 mmoles, Aldrich) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se le añaden a 0°C el cloruro de metanosulfonilo y después la Et<sub>3</sub>N (4,4 ml, 31,35 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h, se lava con HCl 0,5 N, agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite ligeramente amarillo. Se mezcla el aceite amarillo con 5-clorosalicilaldehído (4,07 g, 26 mmoles, Aldrich) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21,2 g, 65 mmoles) en DMF (100 ml), se calientan a 75°C durante una noche, se vierten sobre agua y se extraen con EtOAc (3x). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 0,5 N NaOH, agua, salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite amarillo viscoso (6,82 g, rendimiento: 80%), que se emplea directamente para el paso siguiente.

#### Ejemplo 122b

15 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-[3-(tert-butoxicarbonil)-pirrolidiniloxi]-5-clorofenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral



MW 656.9991

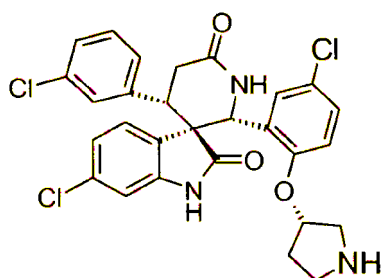
C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

20 De manera similar al método descrito en los ejemplos 48c y 48d, se obtiene el compuesto diastereomérico epigrafiado (R05254307-000) en 2 pasos a partir del compuesto intermedio (R)-3-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo; EM (H<sup>+</sup>): 656. Por purificación ulterior con SFC quiral se obtiene la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-[3-(tert-butoxicarbonil)-pirrolidiniloxi]-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral (R05254767-000). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>]: hallado: 656,1481; calculado: 656,1481.

25

#### Ejemplo 123

30 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-(3-pirrolidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral



MW 556.8808 C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Se disuelve la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-[3-(tert-butoxicarbonil)-pirrolidiniloxi]-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica (800 mg, 1,22 mmoles) en TFA al 30 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) y se agita la

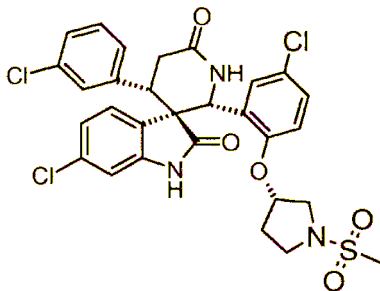


solución a t.amb. durante 30 min. Se elimina el disolvente y se reparte el residuo entre EtOAc y una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se obtiene un sólido amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM (H<sup>+</sup>): 556.

- 5 De manera similar se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-[3-(tert-butoxicarbonil)-pirrolidiniloxi]-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral. EM (H<sup>+</sup>): 556.

Ejemplo 124

- 10 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(3-metanosulfonil-pirrolidiniloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral

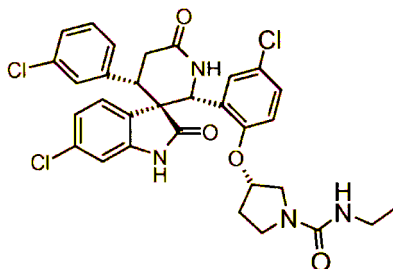


MW 634.97 C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 13a se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-(3-pirrolidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral (RO5256628-000). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S+H [(M+H)<sup>+</sup>]: hallado: 634,0729; calculado: 634,0732.

Ejemplo 125

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(3-etilcarbamoil-pirrolidiniloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral

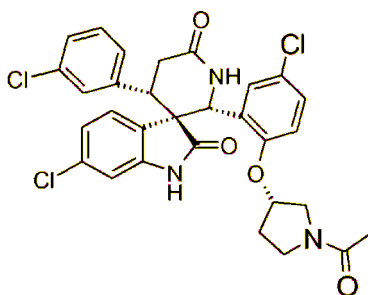


627.96 C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 29 se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-(3-pirrolidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica. La posterior separación por SFC quiral permite obtener el compuesto epigrafiado. EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>]: hallado: 627,1324; calculado: 627,1327.

Ejemplo 126

- 35 Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-3-pirrolidiniloxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral

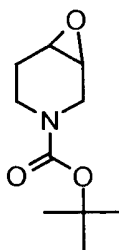


M.W. 570.91,  $C_{29}H_{26}Cl_3N_3O_3$

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 6a se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-(3-pirrolidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral. EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z  $C_{29}H_{26}Cl_3N_3O_3+H [(M+H)^+]$ : hallado: 570; calculado: 570.

#### Ejemplo 127a

10 Obtención del compuesto intermedio 7-oxa-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de tert-butilo

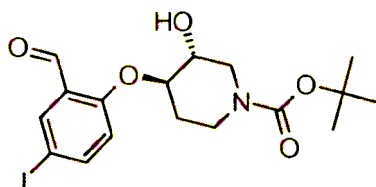


M.W. 199.25,  $C_{10}H_{17}NO_3$

15 A una solución agitada del 3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de tert-butilo (Aldrich, 15,99 g, 87,28 mmoles) en cloruro de metileno (600 ml) se le añade a 0°C el mCPBA (Aldrich, 29,4 g, 77%, 131 mmoles) y se agita la mezcla durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa de  $Na_2S_2O_3$  al 10%, se separa la fase orgánica y se lava con una solución acuosa de carbonato sódico al 5 %, salmuera y agua, se seca con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un aceite ligeramente amarillo, que se cromatografía (EtOAc al 10% en hexano), obteniéndose un aceite incoloro. 14,93 g. Se emplea este compuesto directamente para el paso siguiente.

#### 20 Ejemplo 127b

Obtención del compuesto intermedio 4-(2-formil-4-yodo-fenoxi)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo racémico



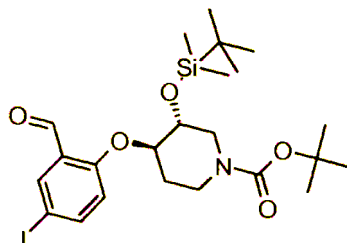
M.W. 447,  $C_{17}H_{22}INO_5$

25  
30 A una solución agitada del 2-hidroxi-5-yodo-benzaldehído (Aldrich, 4,96 g, 20 mmoles) en DMF (80 ml) se le añaden el carbonato potásico (10 g, 60 mmoles) y el 7-oxa-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de tert-butilo (8 g, 40 mmoles) y se agita la mezcla a 70°C durante tres días y a 80°C durante dos días. Se vierte la mezcla sobre HCl 1 N y se extrae con EtOAc (3x50 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se concentran, formándose un aceite, que se cromatografía en un aparato ISCO (EtOAc del 10 al 30% en hexanos), obteniéndose un aceite, 3,4 g. EM (H<sup>+</sup>): 348.

Ejemplo 127c

Obtención del compuesto intermedio 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(2-formil-4-yodo-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

5



M.W.561.54, C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>INO<sub>5</sub>Si

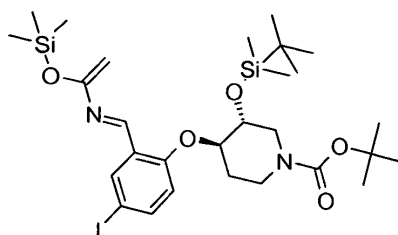
A una solución agitada del 4-(2-formil-4-yodo-fenoxi)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,12 g, 2,50 mmoles) en DMF (7 ml) se le añaden a 0°C la 2,6-lutidina (Aldrich, 1,16 ml, 10 mmoles) y después el TBDSOTf (Aldrich, 10 mmoles) y se agita la mezcla durante 40 min. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con EtOAc (3x25 ml). Se reúnen los extractos, se secan y se concentran, obteniéndose un aceite amarillo, 1,6 g, que se purifica por cromatografía. EM (H<sup>+</sup>): 562.

10

Ejemplo 127d

15

Obtención del compuesto intermedio 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-4-[4-yodo-2-(2-aza-3-trimetilsilaniloxi-buta-1,3-dienil)-fenoxi]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



M.W.674.77, C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>

20

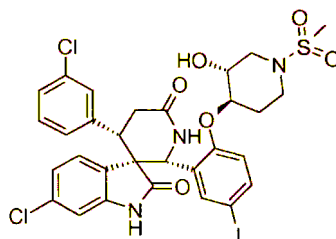
A una solución agitada de la bistrimetilsilanil-amina (Aldrich, 0,50 ml, 2,4 mmoles) se le añade lentamente a -20°C el n-Buli (Aldrich, 2,5 M en hexanos, 0,96 ml, 2,4 mmoles) y se agita la mezcla durante 5 min. Se añade el THF (10 ml) y después el 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-4-(2-formil-4-yodo-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,4 mmoles, obtenido antes) en 10 ml de THF. Se calienta la mezcla gradualmente a t.amb. y se agita durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se le añaden el TMSCl (Aldrich, 2,4 mmoles), Et<sub>3</sub>N (Aldrich, 2,4 mmoles) y cloruro de acetilo (Aldrich, 2,4 mmoles) y se agita la mezcla durante 2 h. Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose una pasta amarilla espesa, que se emplea directamente para el paso siguiente.

25

Ejemplo 127e

30

Obtención de la (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[trans-4-(3-hidroxi-1-metanosulfonil-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica



M.W.757, C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S

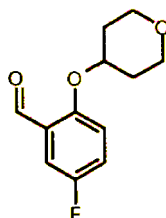
35

Se mezclan el 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-4-[4-yodo-2-(2-aza-3-trimetilsilaniloxi-buta-1,3-dienil)-fenoxi]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,4 mmoles) y el E/Z-6-cloro-3-[1-(3-cloro-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo del ejemplo 1b (375 mg, 0,96 mmoles) con 10 ml de tolueno y se agita la mezcla a 125°C durante 14 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se cromatografía el residuo en un aparato ISCO (EtOAc del 0% al 40% en hexanos), obteniéndose una espuma amarilla. 324 mg.

Se disuelve el sólido (250 mg, 0,28 mmoles) en 5 ml de THF. A la solución agitada se le añade el fluoruro de tetrabutilamonio (Aldrich, 1 M en THF, 0,6 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se elimina el disolvente y se disuelve el residuo en 4 ml de cloruro de metileno y ácido trifluoracético (1:1). Se agita la mezcla a t.amb. durante 30 min y se elimina el disolvente, formándose una espuma, que se emplea directamente para el paso siguiente. Se disuelve el sólido en THF (3 ml). A la solución agitada se le añade una solución saturada de bicarbonato sódico (1,5 ml) y después el cloruro de metanosulfonilo (Aldrich, 2 eq., 0,56 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h y se extrae con EtOAc (3x5 ml). Se reúnen los extractos y se secan. Se purifica el residuo por HPLC en fase inversa (acetonitrilo del 30 al 70 % en agua), obteniéndose un polvo blanco. 9 mg. EM (H<sup>+</sup>): 756.

#### Ejemplo 128a

20 Obtención del compuesto intermedio 5-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzaldehído

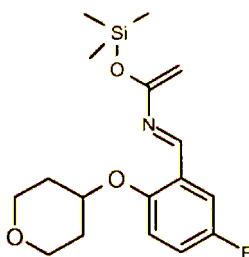


MW 224.23, C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>3</sub>

25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 4a se hace reaccionar el 5-fluorsalicilaldehído (Aldrich) con el metanosulfonato de tetrahidro-piran-4-ilo (Ejemplo 32a) y carbonato potásico en dimetilformamida, obteniéndose un sólido. EM (H<sup>+</sup>): 225.

#### Ejemplo 128b

30 Obtención del compuesto intermedio 1-[5-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

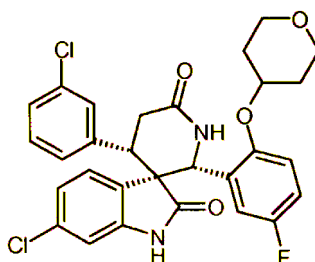


MW 337.47, C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>3</sub>Si

35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 112b se trata el 5-fluor-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-benzaldehído con LHMDS, cloruro de acetilo, trietilamina y cloro-trietil-silano, obteniéndose el compuesto deseado, que se emplea directamente para el paso siguiente.

#### Ejemplo 128c

40 Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[5-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

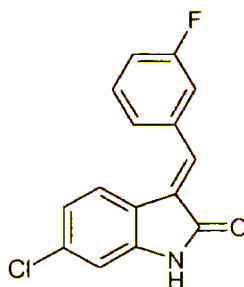


MW 555,  $C_{29}H_{25}Cl_2FN_2O_4$

De manera similar a la obtención del ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-cloro-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b, con 1-[5-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno se obtiene el producto deseado. EM ( $M+H^+$ ): 555.

#### Ejemplo 129a

Obtención del compuesto intermedio 6-cloro-3-[1-(3-fluor-fenil)-metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona

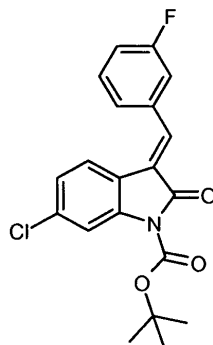


M.W 237.7,  $C_{15}H_9ClFNO$

Se trata la 6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona (Aldrich, 7,5 g, 44,92 mmoles) con 3-fluorbenzaldehído (Aldrich, 5,57 g, 44,92 mmoles) en metanol (50 ml) y piperidina (0,2 ml). Se calienta la mezcla a 75°C durante una noche y se enfría a temperatura ambiente. Se filtra el sólido y se seca, obteniéndose un sólido amarillo. 8,8 g.

#### Ejemplo 129b

Obtención del compuesto intermedio 6-cloro-3-[1-(3-fluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo



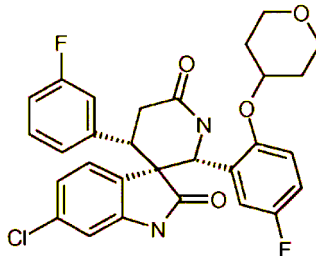
M.W 373.8,  $C_{20}H_{17}ClFNO_3$

Se trata la 6-cloro-3-[1-(3-fluor-fenil)-metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona (3,8 g, 13,1 mmoles) con  $(t\text{-BuOCO})_2O$  (Aldrich, 3,05 g, 14 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml) y una cantidad catalítica de DMAP (Aldrich, 25 mg). Se agita la mezcla a t.amb. durante 5 h, se lava rápidamente con HCl 0,05 N y se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente, obteniéndose un sólido amarillo. 4,1 g.

Ejemplo 129c

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-fluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral

5



MW 538.98,  $C_{29}H_{25}ClF_2N_2O_4$

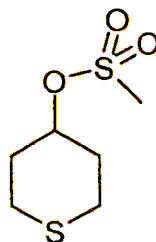
De manera similar a la obtención del ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-fluorfenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 129b, con el 1-[5-fluor-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 128b, se obtiene el producto deseado. EM ( $M+H^+$ ): 539. Por separación mediante SFC quiral (30% de MeOH, 100 Par, 30°C) se obtiene el enantiómero deseado. EM ( $M+H^+$ ): 539.

10

Ejemplo 130a

15

Obtención del compuesto intermedio metanosulfonato de tetrahidro-tiopiran-4-ilo



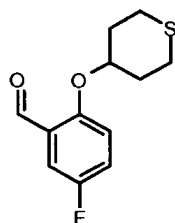
MW 196.29,  $C_6H_{12}O_3S_2$

A una solución agitada del 4-hidroxi-tetrahidro-tiopirano (Aldrich, 2,0 g, 17 mmoles) en cloruro de metileno se le añaden lentamente a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (18 mmoles) y la trietilamina (18 mmoles) y se agita la mezcla durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se extrae con cloruro de metileno. Se reúnen los extractos y se secan con sulfato sódico. Por eliminación del disolvente se obtiene un sólido blanco mate. 2,15 g.

Ejemplo 130b

25

Obtención del compuesto intermedio 5-fluor-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)benzaldehído



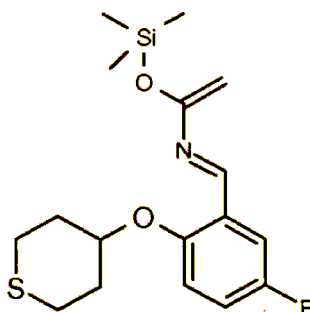
MW 240,  $C_{12}H_{13}FO_2S$

30

De manera similar al método descrito en el ejemplo 128a se hace reaccionar el 5-fluorsalicilaldehído (Aldrich) con el metanosulfonato de tetrahidro-tiopiran-4-ilo, obtenido en el ejemplo 130a, y carbonato potásico en dimetilformamida, obteniéndose un sólido. EM ( $H^+$ ): 241.

Ejemplo 130c

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-fluor-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



5

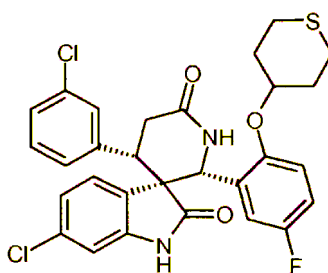
De manera similar al método descrito en el ejemplo 112b se trata el 5-fluor-2-(tetrahidrotiopiran-4-iloxi)-benzaldehído con LHMDS, cloruro de acetilo, trietilamina y trimetilsilano, obteniéndose el compuesto deseado, que se emplea directamente para el paso siguiente.

10

Ejemplo 130d

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluor-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

15



MW, 571.5, C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

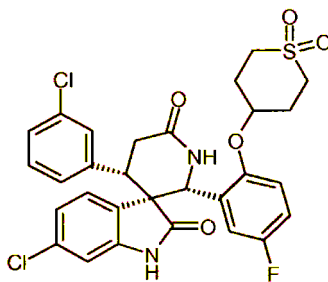
De manera similar a la obtención del ejemplo 1 e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-cloro-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b, con el 1-[5-fluor-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 130c, se obtiene el producto deseado. EM (M+H<sup>+</sup>): 571.

20

Ejemplo 131

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluor-2-(1,1-dioxo-tetrahydro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral

25



MW 603.5, C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

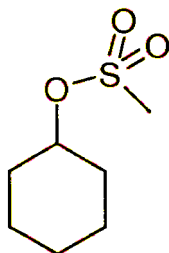
A una solución agitada de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluor-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica (300 mg) en cloruro de metileno (15 ml) se le añade el MCPBA (Aldrich, al 77%, 180 mg, 0,79 mmoles) y se agita la mezcla durante una noche. Se trata la mezcla

30

reaccionante con una solución saturada de tiosulfato sódico, se separa la fase orgánica, se lava con una solución bicarbonato sódico y se seca ( $\text{MgSO}_4$ ). Por eliminación del disolvente se obtiene un material en bruto, que se cromatografía en un aparato ISCO ( $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco. 72 mg. EM ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 603. Se sigue separando el racemato por SFC en las condiciones siguientes: 30% de MeOH, 100 Par y  $30^\circ\text{C}$ , obteniéndose el enantiómero. 26 mg. EM ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 603.

#### Ejemplo 132a

10 Obtención del compuesto intermedio metanosulfonato de ciclohexilo

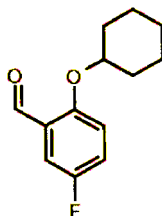


MW 178,  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$

15 A una solución agitada de ciclohexanol (Aldrich, 10,2 g, 100 mmoles) en cloruro de metileno (250 ml) se le añaden lentamente a  $0^\circ\text{C}$  el cloruro de metanosulfonylo (8,52 ml, 110 mmoles) y la trietilamina (17,5 ml, 125 mmoles) y se agita la mezcla durante 2 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se lava con HCl 0,5 N y una solución de salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico. Por eliminación del disolvente se obtiene un aceite amarillo. 18,05 g.

#### Ejemplo 132b

20 Obtención del compuesto intermedio 5-fluor-2-ciclohexil-benzaldehído

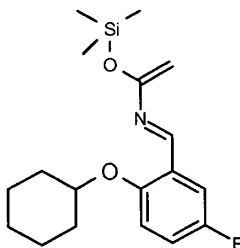


MW, 222.26,  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}_2$

25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 4a se hace reaccionar el 5-fluorsalicilaldehído (Aldrich) con metanosulfonato de ciclohexilo y carbonato potásico en dimetilformamida, obteniéndose un sólido. EM ( $\text{H}^+$ ): 223.

#### Ejemplo 132c

30 Obtención del compuesto intermedio 1-[5-fluor-2-(ciclohexiloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno



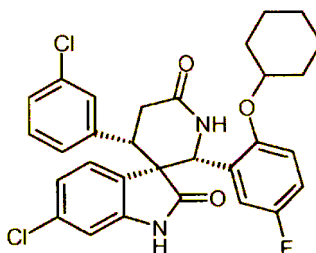
MW 335.5,  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{FNO}_2\text{Si}$



De manera similar al método descrito en el ejemplo 112b se trata el 5-fluor-2-(ciclohexiloxi)-benzaldehído con LHMDS, cloruro de acetilo, trietilamina y cloro-trimetil-silano, obteniéndose el compuesto deseado, que se emplea directamente para el paso siguiente.

5 Ejemplo 132d

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluor-2-(ciclohexiloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral



MW 552.14, C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

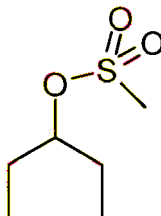
10

De manera similar a la obtención del ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-cloro-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b, con el 1-[5-fluor-2-(ciclohexiloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 132c, se obtiene el producto deseado. EM (M+H<sup>+</sup>): 553. Se sigue separando el racemato por SFC en estas condiciones: 30% de MeOH, 100 Par y 30°C, obteniéndose el enantiómero. EM (M+H<sup>+</sup>): 553.

15

Ejemplo 133a

20 Obtención del compuesto intermedio metanosulfonato de ciclopentilo



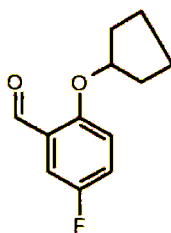
M.W, 164, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S

25

A una solución agitada de ciclopentanol (Aldrich, 2,58 g, 30 mmoles) en cloruro de metileno (150 ml) se le añaden lentamente a 0°C el cloruro de metanosulfonylo (2,55 ml, 33 mmoles) y la trietilamina (5,23 ml, 37,5 mmoles) y se agita la mezcla durante 1,5 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua y se lava con HCl 0,5 N y una solución de salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico. Por eliminación del disolvente se obtiene un aceite incoloro. 5,1 g.

30 Ejemplo 133b

Obtención del compuesto intermedio 2-ciclopentiloxi-5-fluor-benzaldehído



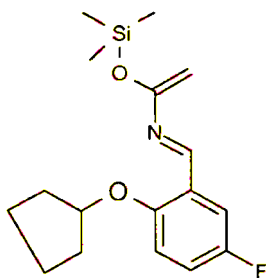
MW, 220.26, C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>2</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 4a se hace reaccionar el 5-fluorsalicilaldehído (Aldrich) con metanosulfonato de ciclopentilo, obtenido en el ejemplo 133a, y carbonato potásico en dimetilformamida, obteniéndose un aceite amarillo pálido. EM (H<sup>+</sup>): 221.

5

#### Ejemplo 133c

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-fluor-2-(ciclopentiloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno



10

MW, 321.5, C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>2</sub>Si

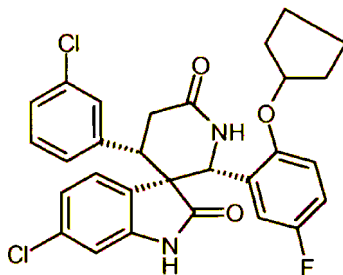
De manera similar al método descrito en el ejemplo 112b se trata el 5-fluor-2-(ciclopentiloxi)-benzaldehído con LHMDS, cloruro de acetilo, trietilamina y cloro-trimetil-silano, obteniéndose el compuesto deseado, que se emplea directamente para el paso siguiente.

15

#### Ejemplo 133d

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluor-2-(ciclopentiloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral

20



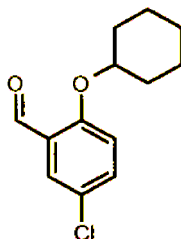
MW, 539.44, C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

De manera similar a la obtención del ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-cloro-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b, con el 1-[5-fluor-2-(ciclopentiloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 133c, se obtiene el producto deseado. EM (M+H<sup>+</sup>): 539. Se separa el racemato por SFC quiral (30% de MeOH, 100 Par, 30°C), obteniéndose el enantiómero deseado.

25

#### Ejemplo 134a

30 Obtención del compuesto intermedio 5-cloro-2-ciclohexiloxi-benzaldehído

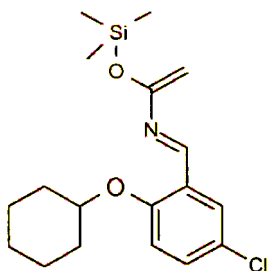


MW, 238.72, C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub>

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 4a se hace reaccionar el 5-clorosalicilaldehído (Aldrich) con metanosulfonato de ciclohexilo, obtenido en el ejemplo 132a, y carbonato potásico en dimetilformamida, obteniéndose un sólido. EM (H<sup>+</sup>): 239.

Ejemplo 134b

10 Obtención del compuesto intermedio 1-[5-cloro-2-(ciclohexiloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno

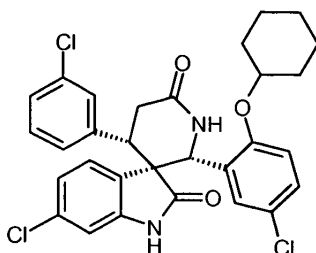


MW 351.14, C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>2</sub>Si

15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 112b se trata el 5-cloro-2-ciclohexiloxi-benzaldehído con LHMDS, cloruro de acetilo, trietilamina y cloro-trimetil-silano, obteniéndose el compuesto deseado, que se emplea directamente para el paso siguiente.

Ejemplo 134c

20 Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-cloro-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

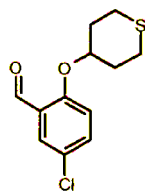


MW, 569.91, C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-cloro-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo con el 1-[5-cloro-2-(ciclohexiloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno se obtiene un sólido blanco. EM (M+H<sup>+</sup>): 569.

Ejemplo 135a

30 Obtención del compuesto intermedio 5-cloro-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-benzaldehído

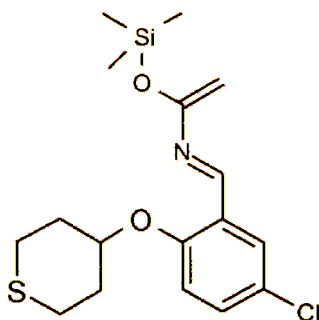


MW, 256.75, C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>2</sub>S

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 4a se hace reaccionar el 5-cloro-salicilaldehído (Aldrich) con metanosulfonato de tetrahidro-tiopiran-4-ilo, obtenido en el ejemplo 130a, y carbonato potásico en dimetilformamida, obteniéndose un sólido. EM (H<sup>+</sup>): 257.

Ejemplo 135b

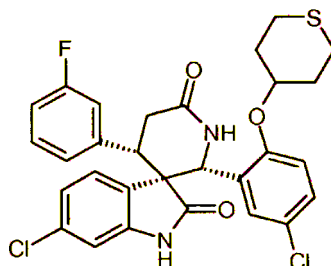
- 10 Obtención del compuesto intermedio 1-[5-cloro-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 112b se trata el 5-cloro-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-benzaldehído con LHMDS, cloruro de acetilo, trietilamina y trimetilsilano, obteniéndose el compuesto deseado, que se emplea directamente para el paso siguiente.

Ejemplo 135c

- 20 Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

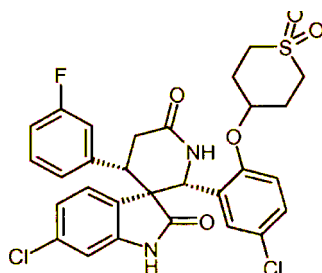


MW, 571.50, C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

- 25 De manera similar a la obtención del ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-fluorfenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 129b, con el 1-[5-cloro-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno se obtiene el producto deseado. EM (M+H<sup>+</sup>): 571.

30 Ejemplo 136

- Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

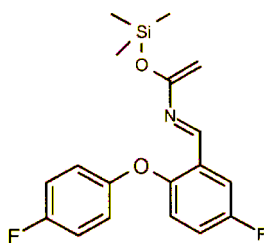


MW, 603.50, C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

De manera similar a la obtención del ejemplo 131, por reacción de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-fluor-fenil)-2'-[5-cloro-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona con el MCPBA se obtiene el producto deseado. EM (M+H<sup>+</sup>): 603.

#### Ejemplo 137a

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-fluor-2-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno

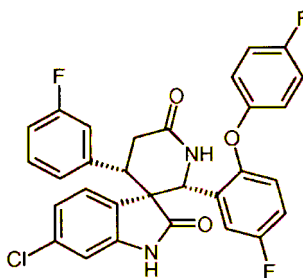


MW, 347.44, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>Si

De manera similar al método descrito en el ejemplo 112b se trata el 5-fluor-2-(4-fluor-feniloxi)-benzaldehído (VWR) con LHMDS, cloruro de acetilo, trietilamina y cloro-trimetil-silano, obteniéndose el compuesto deseado, que se emplea directamente para el paso siguiente.

#### Ejemplo 137b

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-fluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-(4-fluor-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

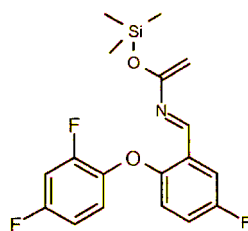


MW, 548.95, C<sub>30</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-fluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 129b, con el 1-[5-fluor-2-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno se obtiene un sólido blanco. EM (M+H<sup>+</sup>): 549.

#### Ejemplo 138a

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-fluor-2-(2,4-difluor-feniloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno

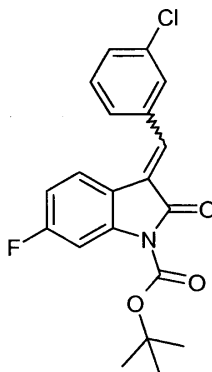


MW, 365.43, C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Si

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 112b se trata el 5-fluor-2-(2,4-fluor-feniloxi)-benzaldehído (VWR) con LHMDS, cloruro de acetilo, trietilamina y cloro-trimetil-silano, obteniéndose el compuesto deseado, que se emplea directamente para el paso siguiente.

Ejemplo 138b

10 Obtención del compuesto intermedio b 3-[1-(3-cloro-fenil)-metilideno]-6-fluor-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo

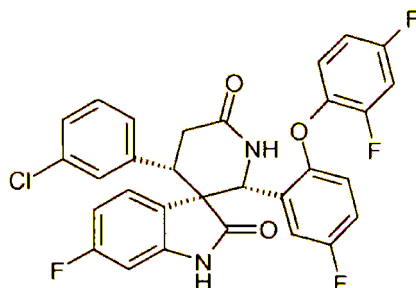


M.W 373.81, C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClFNO<sub>3</sub>

15 De manera similar a los métodos descritos en los ejemplos 1a y 1b se hace reaccionar la 6-fluor-1,3-dihidro-indol-2-ona (Aldrich) con el 3-cloro-benzaldehído, obteniéndose el 6-fluor-3-[1-(2,5-difluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol, que después se hace reaccionar con (t-BuOCO)<sub>2</sub>O y DMAP y se emplea directamente para el paso siguiente.

Ejemplo 138c

20 Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-6-fluor-2'-[2-(2,4-difluor-feniloxi)-5-fluor-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

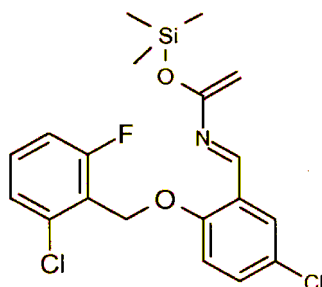


MW, 566.94, C<sub>30</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

25 De manera similar a la obtención del ejemplo 1e, por reacción del 6-fluor-3-[1-(3-clorofenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo con el 1-[2-(2,4-difluor-feniloxi)-5-fluor-fenil]-3-trimetilsilanoxi-2-aza-1,3-butadieno se obtiene el producto deseado. EM (M+H<sup>+</sup>): 567.

Ejemplo 139a

Obtención del compuesto intermedio 5-cloro-2-[(2-cloro-6-fluor-benciloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno

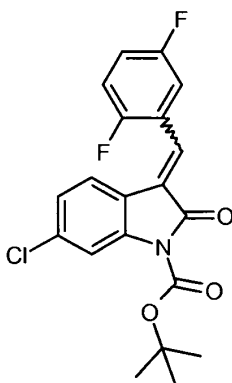


MW, 411, C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>FNO<sub>2</sub>Si

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 112b se trata el 5-cloro-2-(2-cloro-6-fluor-benciloxi)-benzaldehído (Chembridge-BB) con LHMDs, cloruro de acetilo, trietilamina y cloro-trimetil-silano, obteniéndose el compuesto deseado, que se emplea directamente para el paso siguiente.

Ejemplo 139b

- 10 Obtención del compuesto intermedio 6-cloro-3-[1-(2,5-difluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo

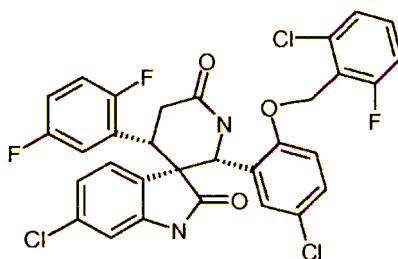


M.W 391.81, C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>

- 15 De manera similar a los métodos descritos en los ejemplos 1a y 1b se hace reaccionar la 6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona (Aldrich) con el 2,5-difluor-benzaldehído, obteniéndose el 6-cloro-3-[1-(2,5-difluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol, que posteriormente se hace reaccionar con (t-BuOCO)<sub>2</sub>O y DMAP.

20 Ejemplo 139c

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(2-cloro-6-fluor-benciloxi)-fenil]-4'-(2,5-difluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica



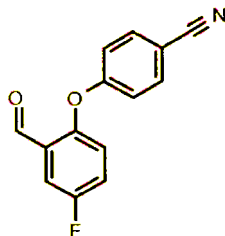
MW, 631.86, C<sub>31</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

25

De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(2,5-difluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo con el 5-cloro-2-[(2-cloro-6-fluor-benciloxi)-fenil]-3-trimetilsilanilo-2-aza-1,3-butadieno se obtiene el producto deseado. EM (M+H<sup>+</sup>): 631.

#### 5 Ejemplo 140a

Obtención del compuesto intermedio 2-(4-cianofenilo)-5-fluor-benzaldehído



MW, 241, C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>2</sub>

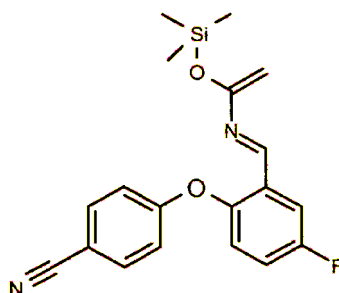
10

A una solución de agitada del 4-cianofenol (Aldrich, 5,00 g, 42 mmoles) en DMF (100 ml) se le añaden el carbonato potásico (63 mmoles) y el 2,4-difluor-benzaldehído (Aldrich, 5,97 g, 42 mmoles) y se agita la mezcla a 90°C durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se vierte sobre agua. Se filtra el sólido y se seca, obteniéndose un sólido amarillo pálido. 5,2 g; EM (H<sup>+</sup>): 242.

15

#### Ejemplo 140b

Obtención del compuesto intermedio 1-[2-(4-ciano-fenilo)-5-fluor-fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno



MW, 359, C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si

20

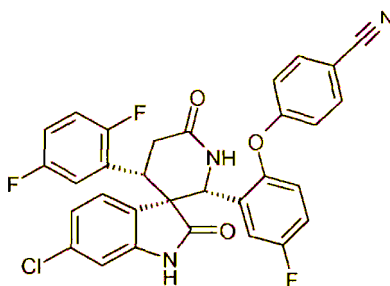
De manera similar al método descrito en el ejemplo 112b, se trata el 2-(4-ciano-fenilo)-5-fluor-benzaldehído con LHMDS, cloruro de acetilo, trietilamina y cloro-trimetil-silano, obteniéndose el compuesto deseado, que se emplea directamente para el paso siguiente.

25

#### Ejemplo 140c

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[2-(4-ciano-fenilo)-5-fluorfenil]-4'-(2,5-difluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

30



MW, 573.96, C<sub>31</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

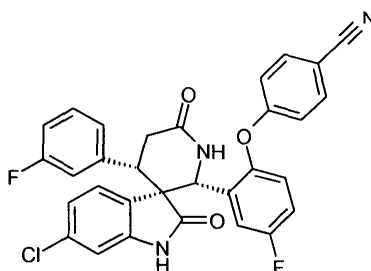


De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(2,5-difluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 139b, con el 1-[2-(4-ciano-feniloxi)-5-fluor-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno se obtiene el producto deseado. EM (M+H<sup>+</sup>): 573.

5 Ejemplo 141

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[2-(4-ciano-feniloxi)-5-fluorfenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

10



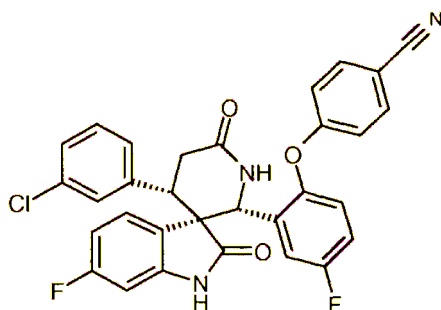
MW, 555.96, C<sub>31</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-fluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 129b, con el 1-[2-(4-ciano-feniloxi)-5-fluor-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 140b, se obtiene el producto deseado. EM (M+H<sup>+</sup>): 556.

15

Ejemplo 142

20 Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[2-(4-ciano-feniloxi)-5-fluor-fenil]-6-fluor-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

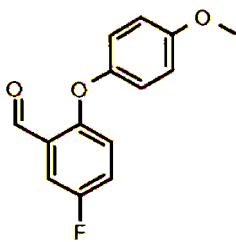


MW, 555.96, C<sub>31</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

25 De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-fluor-3-[1-(3-cloro-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 138b, con el 1-[2-(4-ciano-feniloxi)-5-fluor-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 140b, se obtiene el producto deseado. EM (M+H<sup>+</sup>): 556.

30 Ejemplo 143a

Obtención del compuesto intermedio 2-(4-metoxi-feniloxi)-5-fluor-benzaldehído



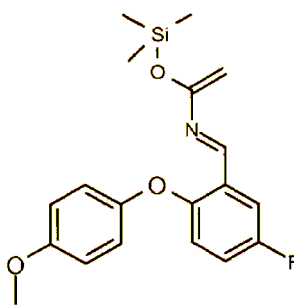
MW, 246, C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>3</sub>

De modo similar al método descrito en el ejemplo 140a se hace reaccionar el 2,4-difluor-benzaldehído (Aldrich) con 4-metoxi-fenol y carbonato potásico, obteniéndose un sólido. EM (H<sup>+</sup>): 247.

5

#### Ejemplo 143b

Obtención del compuesto intermedio 1-[5-fluor-2-(4-metoxi-feniloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno



MW, 359, C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>3</sub>Si

10

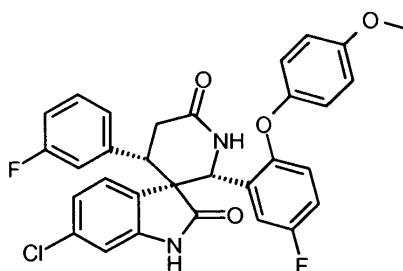
De manera similar al método descrito en el ejemplo 112b se trata el 2-(4-metoxi-feniloxi)-5-fluor-benzaldehído con LHMDs, cloruro de acetilo, trietilamina y cloro-trimetil-silano, obteniéndose el compuesto deseado, que se emplea directamente para el paso siguiente.

15

#### Ejemplo 143c

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-fluor-2-(4-metoxi-feniloxi)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

20



MW, 560.98, C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

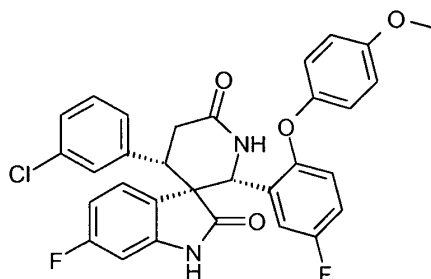
De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-difluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 129b, con el 1-[2-(4-metoxifeniloxi)-5-fluor-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno se obtiene el producto deseado. EM (M+H<sup>+</sup>): 561.

25

#### Ejemplo 144

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-6-fluor-2'-[5-fluor-2-(4-metoxi-feniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

30

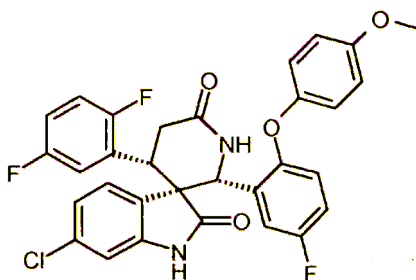


MW, 560.98,  $C_{31}H_{23}ClF_2N_2O_4$

- 5 De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-fluor-3-[1-(3-cloro-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 138b, con el 1-[2-(4-metoxifeniloxi)-5-fluor-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 143b, se obtiene el producto deseado. EM ( $M+H^+$ ): 561.

#### Ejemplo 145

- 10 Obtención de la (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[5-fluor-2-(4-metoxi-feniloxi)-fenil]-4'-(2,5-difluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

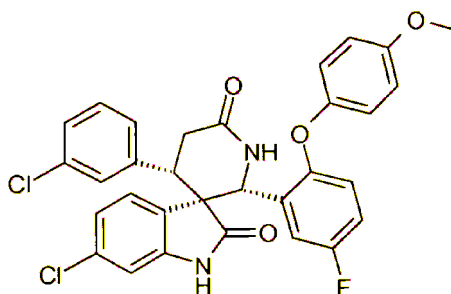


MW, 578.97,  $C_{31}H_{22}ClF_3N_2O_4$

- 15 De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(2,5-difluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 139b, con el 5-fluor-1-[2-(4-metoxi-feniloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 143b, se obtiene el producto deseado. EM ( $M+H^+$ ): 579.

#### 20 Ejemplo 146

- Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[5-fluor-2-(4-metoxi-feniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral

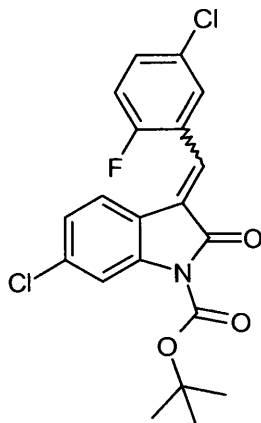


MW, 577.43,  $C_{31}H_{23}Cl_2FN_2O_4$

- 25 De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-cloro-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b, con el 1-[2-(4-metoxi-feniloxi)-5-fluor-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 143b, se obtiene el producto deseado. Por separación SFC (30% de MeOH, 100 par, 30°C) se obtiene el enantiómero deseado. EM ( $M+H^+$ ): 577.
- 30

Ejemplo 147a

Obtención del compuesto intermedio 6-cloro-3-(5-cloro-2-fluor-bencilideno)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo



5

M.W 408.26,  $C_{20}H_{16}Cl_2FNO_3$

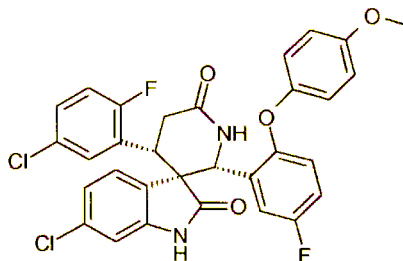
De manera similar a los métodos descritos en el ejemplos 1a y 1b se hace reaccionar la 6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona (Aldrich) con el 5-cloro-2-fluor-benzaldehído, obteniéndose el 6-cloro-3-[1-(5-cloro-2-fluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol, que posteriormente se protege con (t-BuOCO)<sub>2</sub>O y DMAP.

10

Ejemplo 147b

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-fluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-(4-metoxi-feniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral

15



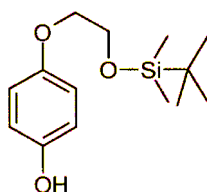
MW, 595.43,  $C_{31}H_{22}Cl_2F_2N_2O_4$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-fluor-5-cloro-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo con el 1-[2-(4-metoxi-feniloxi)-5-fluorfenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 143b, se obtiene el producto deseado. Por separación SFC (30% de MeOH, 100 par, 30°C) se obtiene el enantiómero deseado. EM ( $M+H^+$ ): 595.

20

Ejemplo 148a

25 Obtención del compuesto intermedio 4-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-fenol

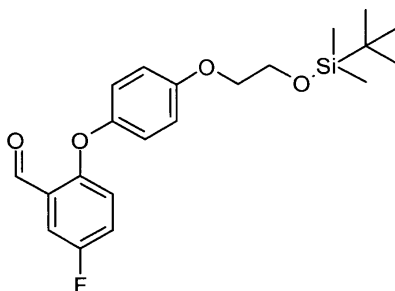


MW, 268.43,  $C_{14}H_{24}O_3Si$

- 5 A una solución agitada de hidroquinona (Aldrich, 11,01 g, 100 mmoles) en DMF (300 ml) se le añaden el (2-bromo-etoxi)-tert-butil-dimetil-silano (Aldrich, 12,0 g, 50 mmoles) y carbonato de cesio (40,7 g, 125 moles) y se agita la mezcla a 60°C durante una noche. Se vierte la mezcla sobre agua (300 ml) y se le añade HCl 6N para ajustar el pH a 6. Se extrae la mezcla con EtOAc (3x 60 ml), se reúnen los extractos y se secan. Por eliminación del disolvente se obtiene el producto en bruto, que se cromatografía en un aparato ISCO eluyendo con EtOAc del 0 al 30 % en hexano, obteniéndose un sólido ligeramente marrón. 5,71 g.

#### Ejemplo 148b

- 10 Obtención del compuesto intermedio 5-fluor-2-{4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)eto]fenoxi}-benzaldehído

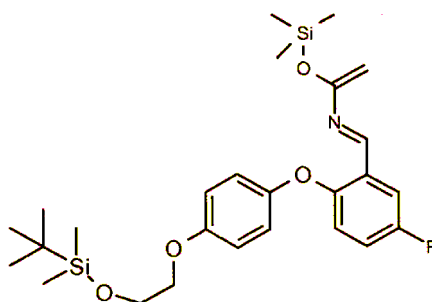


MW, 390.53, C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FO<sub>4</sub>Si

- 15 De modo similar al método descrito en el ejemplo 140a se hace reaccionar el 2,4-difluor-benzaldehído (Aldrich) con el 4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)eto]fenol y carbonato potásico, obteniéndose un aceite ligeramente marrón, que solidifica en reposo. EM (H<sup>+</sup>): 391.

#### Ejemplo 148c

- 20 Obtención del compuesto intermedio 1-[5-fluor-2-{4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)eto]fenoxi}-fenil]-3-trimetilsilanilo-2-aza-1,3-butadieno

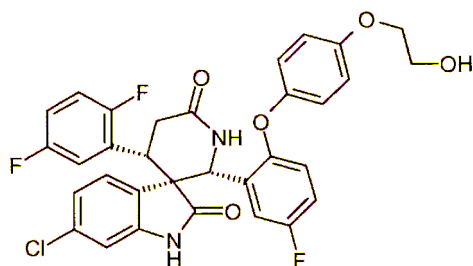


MW, 503.77, C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>FNO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 112b se trata el 5-fluor-2-{4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)eto]fenoxi}-benzaldehído con LHMDs, cloruro de acetilo, trietilamina y cloro-trimetil-silano, obteniéndose el compuesto deseado, que se emplea directamente para el paso siguiente.

#### Ejemplo 148d

- 30 Obtención de la (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-{5-fluor-2-[4-(2-hidroxi-eto)fenoxi]-fenil}-4'-(2,5-difluorfenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

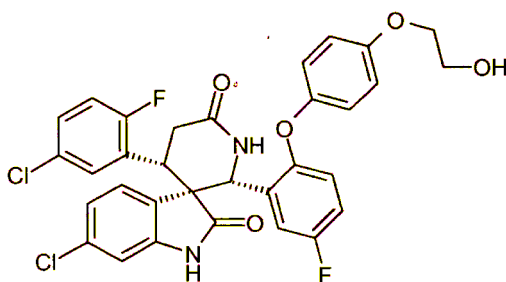


MW, 609, C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

- 5 De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(2,5-difluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 139b, con el 1-[5-fluor-2-{4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenoxi}fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno y posterior reacción de desprotección con fluoruro de tetrabutilamonio se obtiene el producto deseado en forma de sólido blanco. EM (M+H<sup>+</sup>): 609.

#### Ejemplo 149

- 10 Obtención de la (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-fluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica



MW, 625.45, C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

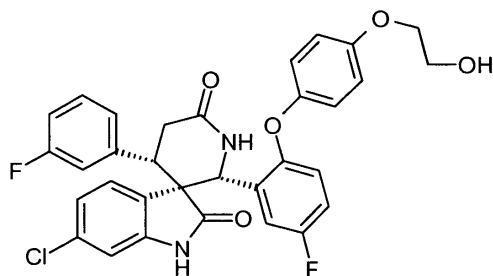
- 15 De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(2-fluor-5-cloro-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 147a, con el 1-[5-fluor-2-{4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenoxi}fenil]-3-trimetilsilanilo-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 148c, y posterior reacción de desprotección con fluoruro de tetrabutilamonio se obtiene el producto deseado en forma de sólido blanco. EM (M+H<sup>+</sup>): 625.

20

#### Ejemplo 150

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-fluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

25

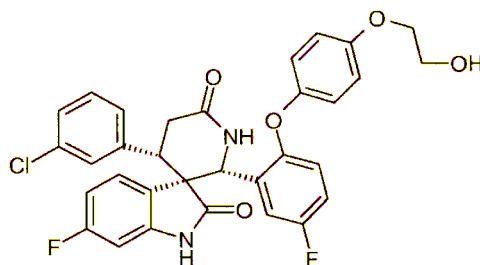


MW, 591.01, C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

- 30 De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-fluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 129b, con el 1-[5-fluor-2-{4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenoxi}fenil]-3-trimetilsililo-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 148c, y posterior reacción de desprotección con fluoruro de tetrabutilamonio se obtiene el producto deseado en forma de sólido blanco. EM (M+H<sup>+</sup>): 591.

Ejemplo 151

5 Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-6-fluor-2'-{5-fluor-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

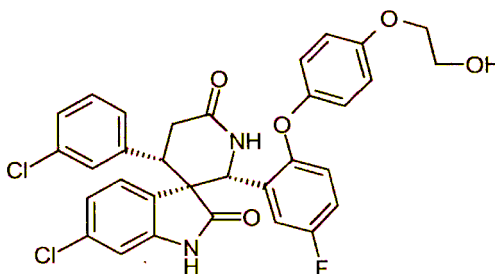


MW 591.01, C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

10 De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-fluor-3-[1-(3-cloro-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 138b, con el 1-[5-fluor-2-{4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenoxi}fenil]-3-trimetilsilanilo-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 148c, y posterior reacción de desprotección con fluoruro de tetrabutilamonio se obtiene el producto deseado en forma de sólido blanco. EM (M+H<sup>+</sup>): 591.

15 Ejemplo 152

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-{5-fluor-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil}espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

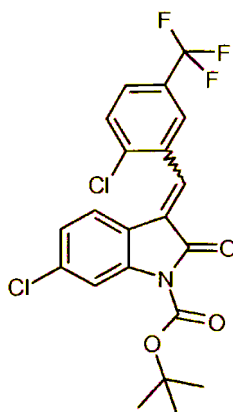


MW, 607.46, C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

20 De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-cloro-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b, con el 1-[5-fluor-2-{4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-fenoxi}fenil]-3-trimetilsilanilo-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 148c, y posterior reacción de desprotección con fluoruro de tetrabutilamonio se obtiene el producto deseado en forma de sólido blanco. EM (M+H<sup>+</sup>): 607.

Ejemplo 153a

30 Obtención del compuesto intermedio 6-cloro-3-[1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo

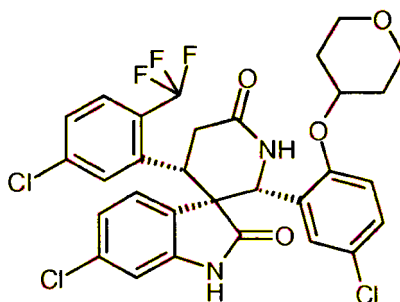


M.W. 458.27,  $C_{21}H_{16}Cl_2F_3NO_3$

- 5 De manera similar a los métodos descritos en los ejemplos 1a y 1b se hace reaccionar la 6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona (Aldrich) con 2-cloro-5-trifluorometil-benzaldehído (Aldrich), obteniéndose el 6-cloro-3-[1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol, que seguidamente se hace reaccionar con dicarbonato de di-tert-butilo y DMAP y se emplea directamente para el paso siguiente.

#### Ejemplo 153b

- 10 Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

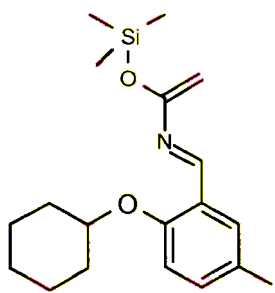


MW, 639.89,  $C_{30}H_{24}Cl_3FN_2O_4$

- 15 De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-cloro-2-trifluorometil-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo con el 1-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 99b, se obtiene el producto deseado. EM ( $M+H^+$ ): 639.

#### Ejemplo 154a

- 20 Obtención del compuesto intermedio 1-[5-yodo-2-(ciclohexiloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno



MW, 443.4,  $C_{18}H_{26}INO_2Si$



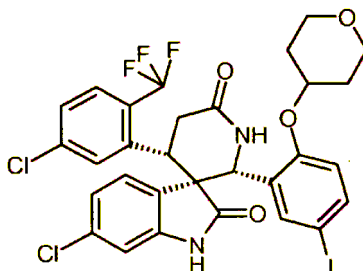
De manera similar a los métodos descritos en los ejemplos 128a y 112b se hace reaccionar el 5-yodo-2-hidroxi-benzaldehído con metanosulfonato de ciclohexilo y carbonato potásico, obteniéndose el 5-yodo-2-(ciclohexiloxi)-benzaldehído, que seguidamente se hace reaccionar con LHMDs, cloruro de acetilo, trietilamina y cloro-trimetil-silano, obteniéndose el compuesto epigrafiado, que se emplea directamente para el paso siguiente.

5

Ejemplo 154b

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-2'-[5-yodo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

10



MW, 731.34,  $C_{30}H_{24}Cl_2F_3IN_2O_4$

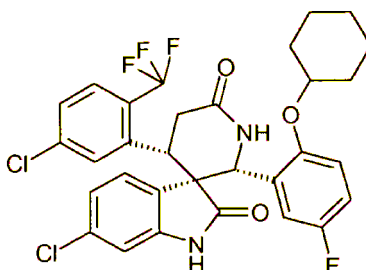
De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-cloro-2-trifluorometil-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 153a, con el 1-[5-yodo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno se obtiene el producto deseado. EM ( $M+H^+$ ): 731.

15

Ejemplo 155

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-2'-[2-(ciclohexiloxi)-5-fluor-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona

20



MW, 621.46,  $C_{31}H_{26}Cl_2F_4N_2O_3$

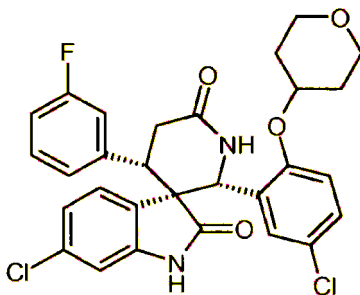
De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-cloro-2-trifluorometil-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 153a, con el 1-[2-(ciclohexiloxi)-5-fluorfenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 132c, se obtiene el producto deseado. EM ( $M+H^+$ ): 621.

25

Ejemplo 156

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral

30

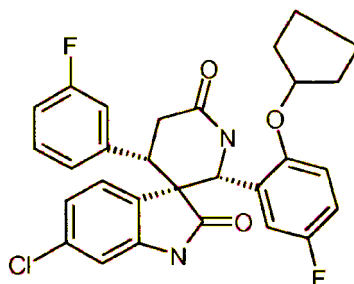


MW, 555.44,  $C_{29}H_{25}Cl_2FN_2O_4$

5 De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-fluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 129b, con el 1-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 99b, se obtiene el producto deseado. EM ( $M+H^+$ ): 555. Por separación mediante SFC quiral (30% de MeOH, 100 Par, 30°C) se obtiene el enantiómero deseado. EM ( $M+H^+$ ): 555.

#### Ejemplo 157

10 Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-fluor-2-(ciclopentiloxi)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral

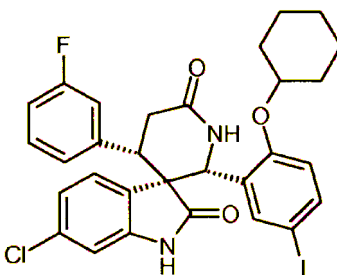


MW, 522.98,  $C_{29}H_{25}ClF_2N_2O_3$

15 De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-fluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 129b, con el 1-[5-fluor-2-(ciclopentiloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 133c, se obtiene el producto deseado. EM ( $M+H^+$ ): 523. El racemato se separa posteriormente por SFC en estas condiciones: 30% de MeOH, 100 Par y 30°C, obteniéndose el enantiómero. EM ( $M+H^+$ ): 523.

#### Ejemplo 158

25 Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[2-(ciclohexiloxi-5-yodo)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

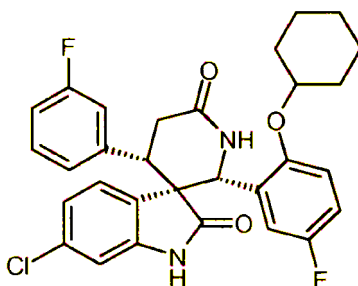


MW, 644.91,  $C_{30}H_{27}ClFIN_2O_3$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-fluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 129b, con el 1-[2-(ciclohexiloxi-5-yodo)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 154a, se obtiene el producto deseado. EM (M+H<sup>+</sup>): 645.

#### 5 Ejemplo 159

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[2-(ciclohexiloxi-5-fluor)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

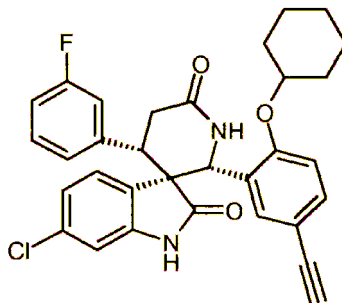


MW, 537.00, C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-fluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 129b, con el 1-[2-(ciclohexiloxi-5-fluor)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 132c, se obtiene el producto deseado. EM (M+H<sup>+</sup>): 537.

#### 15 Ejemplo 160

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[2-(ciclohexiloxi-5-etinil)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

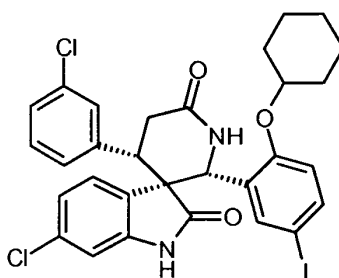


MW, 543.03, C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

A una solución agitada de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[2-(ciclohexiloxi-5-yodo)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica (100 mg, 0,16 mmoles), obtenida en el ejemplo 158 en DMF (3 ml) se le añaden el trimetilsilil-acetileno (Aldrich, 220 µl, 1,55 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (Aldrich, 5 mg, 0,07 mmoles), CuI (Aldrich, 1 mg) y Et<sub>3</sub>N (1 ml) y se agita la mezcla en atmósfera de nitrógeno a 65°C durante 3 h. Se vierte la mezcla sobre agua, se extrae la mezcla resultante con EtOAc (3x10 ml) y se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en un aparato ISCO (EtOAc al 2% en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco mate. Se agita el sólido blanco mate en una mezcla de NaOH acuoso (2N, 3 ml) y metanol (3 ml) a t.amb. durante 2 h. Se acidifica la mezcla a pH 5, se filtra el sólido y se seca. 50,8 mg. EM (M+H<sup>+</sup>): 543.

#### 30 Ejemplo 161

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[2-(ciclohexiloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

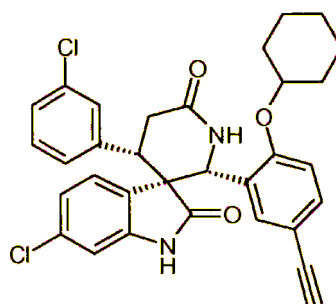


MW, 661.36,  $C_{30}H_{27}Cl_2IN_2O_3$

- 5 De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-cloro-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1b, con el 1-[2-(ciclohexiloxi-5-yodo)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 132c, se obtiene el producto deseado. EM ( $M+H^+$ ): 661.

#### Ejemplo 162

- 10 Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[2-(ciclohexiloxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

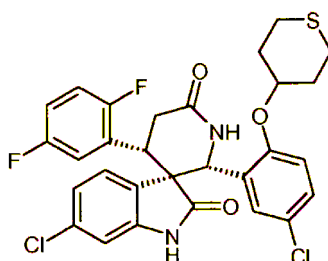


MW, 543.03,  $C_{32}H_{28}Cl_2N_2O_3$

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 160, por reacción de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[2-(ciclohexiloxi-5-yodo)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica con trimetilsilil-acetileno,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ , CuI y  $Et_3N$ , y posterior reacción con NaOH en metanol se obtiene un sólido blanco. EM ( $M+H^+$ ): 543.

#### Ejemplo 163

- 20 Obtención de la (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahydro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]-4'-(2,5-difluorfenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica



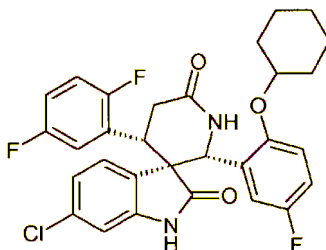
MW, 589.49,  $C_{29}H_{24}Cl_2F_2N_2O_3S$

- 25 De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(2,5-difluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 139b, con el 1-[5-cloro-2-(tetrahydro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 135b, se obtiene el producto deseado. EM ( $M+H^+$ ): 589.

- 30 Ejemplo 164

## ES 2 369 812 T3

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[2-ciclohexiloxi-5-fluor-fenil]-4'-(2,5-difluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quirial



MW, 554.99, C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> S

5

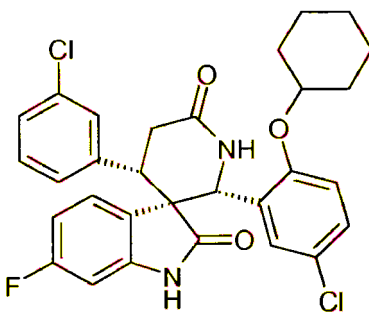
De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(2,5-difluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 139b, con el 1-[5-fluor-2-(ciclohexiloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 132c, se obtiene el producto deseado. Por separación mediante SFC quirial (30% de MeOH, 100 Par, 30°C) se obtiene el enantiómero deseado. EM (M+H<sup>+</sup>): 555.

10

### Ejemplo 165

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-2'-[5-cloro-2-(ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)-6-fluor-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

15



MW, 553.46, C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

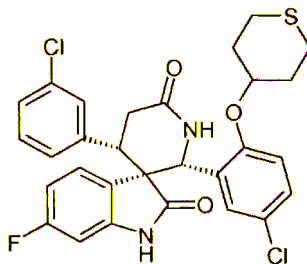
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-fluor-3-[1-(3-cloro-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 138b, con el 1-[5-cloro-2-(ciclohexiloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 134b, se obtiene un sólido blanco. EM (M+H<sup>+</sup>): 553.

20

### Ejemplo 166

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[5-cloro-2-(tetrahydro-tiopiran-4-iloxi-fenil)]-6-fluorespiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

25



MW, 571.50, C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

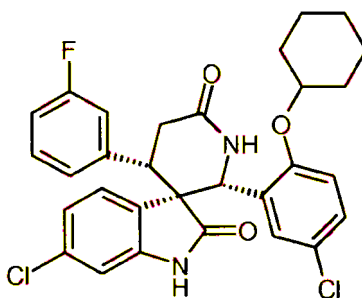
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-fluor-3-[1-(3-cloro-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 138b, con el 1-[5-cloro-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi-fenil)-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 135b, se obtiene un sólido blanco. EM (M+H<sup>+</sup>): 571.

5

Ejemplo 167

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(ciclohexiloxi-fenil)]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica

10



MW, 553.46, C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

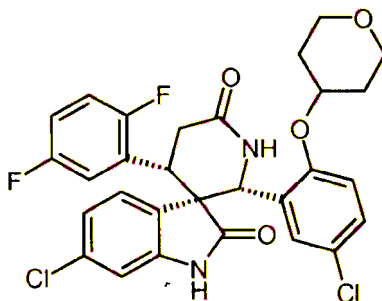
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(3-fluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 129b, con el 1-[5-cloro-2-(ciclohexiloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 134b, se obtiene un sólido blanco. EM (M+H<sup>+</sup>): 553.

15

Ejemplo 168

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(2,5-difluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral

20



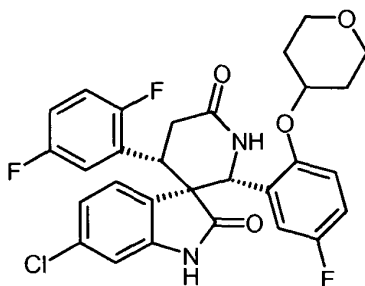
MW, 573.42, C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(2,5-difluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 139b, con el 1-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsilaniloxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 99b, se obtiene el producto deseado. Por separación mediante SFC quiral (30% de MeOH, 100 Par, 30°C) se obtiene el enantiómero deseado. EM (M+H<sup>+</sup>): 573

25

30 Ejemplo 169

Obtención de la (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-4'-(2,5-difluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral



MW, 573.42, C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

De modo similar al método descrito en el ejemplo 1e, por reacción del 6-cloro-3-[1-(2,5-difluor-fenil)-metilideno]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 139b, con el 1-[5-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-3-trimetilsilanilo-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 128b, se obtiene el producto deseado. Por separación mediante SFC quiral (30% de MeOH, 100 Par, 30°C) se obtiene el enantiómero deseado. EM (M+H<sup>+</sup>): 557.

#### Ejemplo 170

Ensayo de actividad "in vitro"

Se mide la capacidad de los compuestos para inhibir la interacción entre las proteínas p53 y MDM2 mediante un ensayo HTRF (homogeneous time-resolved fluorescence), en el que la MDM2 marcada con GST recombinante se fija sobre un péptido que se asemeja a la región de la p53 que interacciona con la MDM2 (Lane y col.). La fijación de la proteína GST-MDM2 y el péptido p53 (biotinilado en su extremo N) se registra mediante la transferencia FRET (fluorescence resonance energy transfer) entre el anticuerpo anti-GST marcado con europio (Eu) y la alofocianina conjugada con estreptavidina (APC).

El ensayo se realiza en placas negras de 384 hoyos de fondo plano (Costar), en un volumen total de 40 µl por hoyo que contiene: 90 nM péptido biotinilado, 160 ng/ml GST-MDM2, 20 nM APC-estreptavidina (PerkinElmerWallac), 2 nM anticuerpo anti-GST marcado con Eu (PerkinElmerWallac), 0,2% de albúmina de suero bovino (BSA), 1 mM ditioneitol (DTT) y 20 mM tampón Tris-borato salino (TBS) del modo siguiente: se añaden 10 µl de GST-MDM2 (640 ng/ml de solución de trabajo) en el tampón de reacción a cada hoyo. Se añaden 10 µl de los compuestos diluidos (dilución 1:5 en el tampón de reacción) a cada hoyo, se mezcla por agitación. Se añaden 20 µl de péptido p53 biotinilado (solución de trabajo 180 nM) en el tampón de reacción a cada hoyo y se mezcla en el agitador. Se incuba a 37°C durante 1 h. Se añaden 20 µl de la mezcla de APC-estreptavidina y anticuerpo anti-GST marcado con Eu (6 nM Eu-anti-GST y 60 nM APC-estreptavidina solución de trabajo) en tampón TBS con un 0,2% de BSA, se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se realiza la lectura mediante un aparato lector de placas idóneo para la TRF a 665 y 615 nm (Victor 5, Perkin ElmerWallac). Si no se indica lo contrario, los reactivos se adquieren a Sigma Chemical Co.

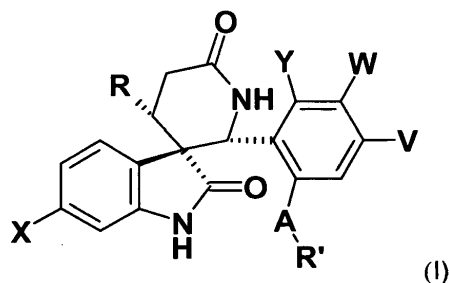
Los valores IC<sub>50</sub> que indican la actividad biológica de los compuestos de esta invención equivalen a actividades inferiores al 10% (en [µM]).

Son valores representativos, por ejemplo, los siguientes:

compuesto del ejemplo	IC <sub>50</sub> [µM, 0,2 % de BSA]
2	0,205
5c	0,034
22b	0,042
56	0,131
87	0,048

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula

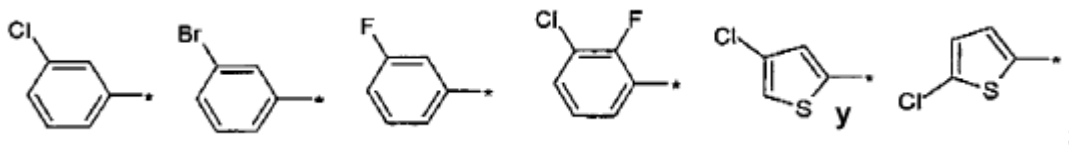


5

en la que:

X es -Cl, -F o -Br;

10 R es fenilo sustituido o heteroarilo sustituido, dichos fenilo sustituido o heteroarilo sustituido se eligen entre el grupo formado por:



15 W se elige entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, metilo, etilo, ciclopropilo, ciano, metoxi, hidroximetilo, -COOMe, etinilo, -CF<sub>3</sub>, vinilo, isopropenilo, 1-propinilo, 3-metil-1-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 3-trifluoretinilo, fenilo, 2-furanilo, 2-tiofenilo y 4-tiazolilo;

Y es hidrógeno, -F, -Cl o metilo;

V es hidrógeno, -F, -Cl o metilo;

20 A se elige entre el grupo formado por un enlace, O, NH, CH<sub>2</sub>, C(=O), C(=O)NH, NHC(=O), NHC(=O)NH, S, S(=O)<sub>2</sub> y O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;

n es el número 1, 2 ó 3;

R' se elige entre el grupo formado por heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo sustituido

25 y -CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>C(=O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, en el que

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> son hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub> o pueden unirse entre sí para formar una estructura cíclica elegida entre cicloalquilo sustituido o sin sustituir; y

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, alqueno C<sub>2-8</sub>, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido;

30

con la condición de que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> no sean ambos hidrógeno o que R<sub>3</sub>/R<sub>4</sub> puedan unirse entre sí para formar una estructura cíclica elegida entre heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir o heterociclo sustituido o sin sustituir; y

35 sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que W, X, Y, A, R y R' tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y V es hidrógeno o F.

40 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que W, X, A, R y R' tienen los significados definidos en la reivindicación 1, V es hidrógeno o F e Y es hidrógeno o F.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X, A, R y R' tienen los significados definidos en la reivindicación 1, W es F, Cl, Br, I o etinilo y es hidrógeno o F y V es hidrógeno o F.

45

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X, R y R' tienen los significados definidos en la reivindicación 1, W es F, Cl, Br, I o etinilo y es hidrógeno o F, V es hidrógeno o F y A es O o NH con la condición de que Y y V no sean ambos F.

50 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que



R es 3-clorofenilo;

A es -O- o -NH-;

R' es piperidinilo, tetrahidro-pirano, ciclohexilo, pirrolidinilo, fenilo, pirazinilo y pirazolilo, todos ellos pueden estar sin sustituir o sustituidos por 1-5 sustituyentes; y

5 los sustituyentes restantes tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetoxi)-5-yodofenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

10 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidinilmetoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

15 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

20 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

25 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

30 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,

35 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidinilamino)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica y

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidinilamino)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-propionil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[1-(3-metanosulfonil-propil)-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

40 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metanosulfonil-4-piperidiniloxi)fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-metanosulfonil-4-piperidiniloxi)fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,

45 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

50 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-bromo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-bromo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,

55 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi)-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,

60 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[6-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-3-bromo-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-etil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

65 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluor-6-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica y

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluor-6-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral.

9. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 5 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dietilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-[1-(pirrolidina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[1-(pirrolidina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 10 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1-isopropil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[1-(2-oxo-imidazolidina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 15 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[6-(1-tert-butoxicarbonil)-4-piperidiniloxi]-3-cloro-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[6-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-3-cloro-2-fluor-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[3-cloro-6-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 20 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[3-cloro-6-(1-metilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluor-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-6-(1-metilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-2-fluorfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica y  
 25 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 30 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 35 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 40 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[1-(1-pirrolidina-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[1-(1-pirrolidina-carbonil)-4-piperidiniloxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 45 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-dimetilcarbamoil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-etoxicarbonil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-etoxicarbonil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 50 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-isobutiril-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica y  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-isopropoxicarbonil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica.  
 55

11. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-isobutiril-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-isopropoxicarbonil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 60 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-[1-(2-hidroxi-etil)-4-piperidiniloxi]-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1-metoxicarbonilmetil-4-piperidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 65 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-tert-butoxicarbonilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodofenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

- (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(1-hidroxicarbonilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-carbamoilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 5 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-carbamoilmetil-4-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-tert-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-tert-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxi)-5-yodo-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 10 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral y  
 15 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica.

12. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2,5-dimetil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 20 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-metoxi-4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-hidroxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 25 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-fenoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 30 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-carbamoil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-cloro-4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 35 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 40 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-15-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica y  
 45 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral.

13. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2,6-dimetil-4-piridiniloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 50 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-imidazol-1-il-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-yodofenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 55 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-ciano-fenoxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 60 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 65 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,

- (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 5 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(4-hidroxicarbonil-fenoxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-carbamoil-fenoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica y  
 10 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-carbamoil-fenoxi)-5-etinil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral.
14. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2,6-dimetil-4-piridiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 15 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2,6-dimetil-4-piridiniloxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 20 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-2-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 25 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 30 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-metilsulfanil-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-metilsulfonil-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 35 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-metilsulfinil-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica y  
 40 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-amino-fenoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica.
15. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-amino-fenoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 45 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(4-acetilamino-fenoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-yodo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 50 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 55 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(4-oxo-ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 60 (2'S, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[2-cloro-6-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(cis-4-hidroxi-ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(cis-4-hidroxi-ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,  
 65 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(trans-4-hidroxi-ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(trans-4-hidroxi-ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral y

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-4-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica.

5

16. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-4-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

10 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-4-metil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,

15 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-[5-cloro-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

20 (2'R, 3R, 4'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-[5-cloro-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

25 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-[1-metil-1-(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)-etoxi]-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

30 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-dimetilcarbamoil-2-metil-propoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2,2-dimetil-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica y

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica.

35

17. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona quiral,

40 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(3-etil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

45 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)]-5-trifluormetilfenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenil]-6-cloro-4'-(5-cloro-2-metil-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'(1H)-diona racémica,

(2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-tiofenil)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,

50 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-furanil)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,

(2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2-hidroxi-etoxi)-5-fenil-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-2-(2-piraziniloxi)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,

55 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,

(2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-(2-furanil)-2-hidroxi-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,

(2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-(2-tiofuranil)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,

60 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-fenil]-fenil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica y

(2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-(2-tiazolil)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica.

18. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

65 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-hidroxi-5-(2-tiazolil)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,

- (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-[3-(tert-butoxicarbonil)-pirrolidiniloxi]-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-cloro-(3-pirrolidiniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 5 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(3-metanosulfonil-pirrolidiniloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(3-etilcarbamoil-pirrolidiniloxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 10 (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(1-acetil-3-pirrolidiniloxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[trans-4-(3-hidroxi-1-metanosulfonil-piperidiniloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[5-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 15 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-fluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluor-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 20 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluor-2-(1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluor-2-(ciclohexiloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluor-2-(ciclopentiloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral y  
 25 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(ciclohexiloxi-fenil)]-4'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica.

19. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 30 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-fluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-(4-fluor-fenoxifenil)]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 35 (2'R, 3'R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-6-fluor-2'-[2-(2,4-difluor-feniloxi)-5-fluor-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(2-cloro-6-fluor-benciloxi)-fenil]-4'-(2,5-difluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 40 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[2-(4-ciano-feniloxi)-5-fluor-fenil]-4'-(2,5-difluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[2-(4-ciano-feniloxi)-5-fluor-fenil]-4'-(3-fluorfenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[2-(4-ciano-feniloxi)-5-fluor-fenil]-6-fluor-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 45 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-fluor-2-(4-metoxi-feniloxi)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-6-fluor-2'-[5-fluor-2-(4-metoxi-feniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 50 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[5-fluor-2-(4-metoxi-feniloxi)-fenil]-4'-(2,5-difluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[5-fluor-2-(4-metoxi-feniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-fluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-(4-metoxi-feniloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral y  
 55 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[5-fluor-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]-4'-(2,5-difluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica.

20. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-fluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 60 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-fluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-6-fluor-2'-[5-fluor-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 65 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[5-fluor-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenoxi]-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,

- (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(5-cloro-2-trifluorometilfenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-2'-[5-yodo-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 5 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-2'-[2-(ciclohexiloxi)-5-fluor-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 10 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-fluor-2-(ciclopentiloxi)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[2-(ciclohexiloxi-5-yodo)-fenil]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[2-(ciclohexiloxi-5-fluor)-fenil]-4'-(3-fluorfenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 15 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[2-(ciclohexiloxi-5-etinil)-fenil]-4'-(3-fluorfenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[2-(ciclohexiloxi)-5-yodo-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica y  
 20 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[2-(ciclohexiloxi)-5-etinil-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica.
21. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:  
 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahydro-tiopiran-4-iloxi)-fenil]-4'-(2,5-difluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 25 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[2-ciclohexiloxi-5-fluor-fenil]-4'-(2,5-difluorfenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-2'-[5-cloro-2-(ciclohexiloxi)-fenil]-4'-(3-cloro-fenil)-6-fluor-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 30 (2'R, 3'R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-2'-[5-cloro-2-(tetrahydro-tiopiran-4-iloxi-fenil)]-6-fluor-espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(ciclohexiloxi-fenil)]-4'-(3-fluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona racémica,  
 35 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]-4'-(2,5-difluor-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral y  
 (2'R, 3'R, 4'R)-6-cloro-4'-(2,5-difluor-fenil)-2'-[5-fluor-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenil]espiro[3H-indol-3,3'-piperidina]-2,6'-diona quiral.
22. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.  
 40
23. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 para el uso de medicamento.
24. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 para el uso de medicamento destinado al tratamiento del cáncer, en particular de tumores sólidos, más en especial de tumores de mama, de colon, de pulmón y de próstata.  
 45
25. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento del cáncer, en particular de tumores sólidos, más en especial de tumores de mama, de colon, de pulmón y de próstata.  
 50