

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 903**

51 Int. Cl.:
C07D 471/10 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61K 31/4747 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08863724 .4**
96 Fecha de presentación: **09.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2235017**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2010**

54 Título: **DERIVADOS ESPIROINDOLINONA COMO AGENTES ANTICANCEROSOS.**

30 Prioridad:
19.12.2007 US 14888 P
22.10.2008 US 107381 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.01.2012

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

72 Inventor/es:
CHEN, Li;
HAN, Xingchun;
HE, Yun;
YANG, Song y
ZHANG, Zhuming

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 372 903 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 espiroindolinona como agentes anticancerosos

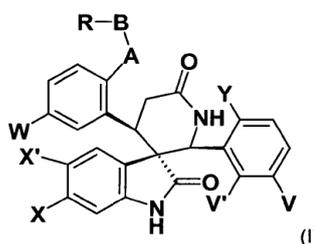
5 p53 es una proteína supresora de tumores que tiene un papel esencial en la protección contra el desarrollo del cáncer. Ésta mantiene la integridad celular y evita la propagación de clones de células dañados de forma permanente mediante la inducción de una parada del crecimiento o de apoptosis. A nivel molecular, p53 es un factor de transcripción que puede activar un panel de genes implicados en la regulación del ciclo celular y de la apoptosis. p53 es un potente inhibidor del ciclo celular que está fuertemente regulado por MDM2 a nivel celular. MDM2 y p53
10 forman un bucle de control con retroalimentación. MDM2 puede unirse a p53 e inhibir su capacidad de transactivar los genes regulados por p53. Además, MDM2 media en la degradación dependiente de ubiquitina de p53. p53 puede activar la expresión del gen de MDM2, aumentando así el nivel de la proteína MDM2 en la célula. Este bucle de control con retroalimentación asegura que tanto MDM2 como p53 se mantienen a niveles bajos en las células normales en proliferación. MDM2 también es un cofactor de E2F, que tienen un papel central en la regulación del ciclo celular.
15

La proporción entre MDM2 y p53 (E2F) se desregula en muchos tumores. Frecuentemente, se ha demostrado que la aparición de defectos moleculares en el locus p16INK4/ p19ARF, por ejemplo, afectan a la degradación de la proteína MDM2. La inhibición de la interacción entre MDM2 y p53 en las células tumorales con una p53 salvaje conduciría a la acumulación de p53, una parada del ciclo celular y/o a la apoptosis. Los antagonistas de MDM2, por lo tanto, pueden ofrecer una nueva aproximación a la terapia como agentes únicos o en combinación con un amplio espectro de terapias antitumorales distintas. Se ha demostrado que esta estrategia es factible mediante la utilización de diferentes herramientas macromoleculares para la inhibición de la interacción MDM2-p53 (por ejemplo anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, péptidos). MDM2 también se une a E2F a través de una región de unión conservada como la de p53 y activa la transcripción dependiente de E2F de la ciclina A, lo que sugiere que los antagonistas de MDM2 pueden tener efectos en las células con p53 mutante.
20
25

Se han descrito previamente una serie de espiroindolinonas como antagonistas de MDM2 en J. Am Chem. Soc., 2005, 127, 10130 y también en la US-2007-0213341-A1, publicada el 13 de septiembre de 2007.
30

La presente invención proporciona derivados espiroindolinona que son inhibidores de molécula pequeña de la interacción MDM2-p53. En los ensayos basados en células y libres de células se demostró que los compuestos de la presente invención inhibían la interacción de la proteína MDM2 con un péptido similar a p53. En los ensayos basados en células, estos compuestos demostraron una actividad mecánica. La incubación de células cancerosas con p53 salvaje resulta en la acumulación de la proteína p53, la inducción del gen p21, regulado por p53, y a la parada del ciclo celular en las fases G1 y G2, lo que resulta en una potente actividad antiproliferativa frente a las células con p53 salvaje *in vitro*. Por el contrario, no se observó esta actividad en células cancerosas con p53 mutante a concentraciones comparable de compuesto. Por lo tanto, la actividad de los antagonistas de MDM2 probablemente está ligada a su mecanismo de acción. Estos compuestos pueden ser agentes anticancerosos potentes y selectivos.
35
40

La presente invención está relacionada con las espiroindolinonas de fórmula



45 en la que
X es -Cl, -F o -Br;
X' es hidrógeno o -F;
V es -F, -Cl o -Br;
50 V' es hidrógeno o -F;
Y es hidrógeno, metilo, metoxi, -F o -Cl;
W es -F, -Cl, -Br, -I, etinilo o isopropenilo;
A es -O-, -NH-, -CH₂-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)- o -NHS(=O)₂-;
B es un enlace o -(CH₂)_mCR₁R₂(CH₂)_n;
55 m=0 o 1;
n=0 o 1;

R₁, R₂ son hidrógeno o alquilo inferior, y
 en el caso de R₁ y R₂, pueden unirse de forma independiente para formar una estructura cíclica seleccionada de
 entre un cicloalquilo sustituido o no sustituido; siempre que
 si B es un enlace, entonces

5 R se selecciona de entre un heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilo, arilo sustituido
 o cicloalquilo sustituido; y

si B no es un enlace, entonces

R se selecciona de entre -OR", -NR'R", -C(=O)NR'R", -NHC(=O)R", -NHS(=O)₂R", -NHC(=O)NR'R" o
 -C(=O)NR'S(=O)₂R", y R', R" se selecciona de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno,
 10 alquilo inferior, arilo, alqueno inferior, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo
 sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido con la condición de que R" no sea un hidrógeno, y

en el caso de R' y R", pueden unirse de forma independiente para formar una estructura cíclica seleccionada de
 entre un heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no
 sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido; y

15 las sales aceptables a nivel farmacéutico y los enantiómeros de las mismas.

En una realización preferible de acuerdo con la presente invención, se proporcionan los compuestos de fórmula (I)
 como se han descrito anteriormente, en los que A es O.

20 En otra realización preferible de acuerdo con la presente invención, se proporcionan los compuestos de fórmula (I)
 como se han descrito anteriormente, en los que B es un enlace.

En otra realización preferible de acuerdo con la presente invención, se proporcionan los compuestos de fórmula (I)
 como se han descrito anteriormente, en los que B es -(CH₂)_mCR₁R₂(CH₂)_n-.

25 En otra realización preferible se proporcionan los compuestos de fórmula (I), en los que

X es -Cl;

X' es hidrógeno o -F;

A es O;

30 V es -F o -Cl;

V' es hidrógeno o -F;

Y es metilo, metoxilo, -Cl o -F;

W es -Cl, -F o -Br; y

el resto de sustituyentes poseen el significado que se les ha dado anteriormente.

35 En otra realización preferible se proporcionan los compuestos de fórmula (I), en los que

A es O;

B es -(CH₂)_mCR₁R₂(CH₂)_n-;

m=0 o 1;

40 n=0 o 1;

R₁, R₂ son hidrógeno o alquilo inferior;

R es -C(=O)NR'R" o -C(=O)NR'S(=O)₂R"; y

R', R" se seleccionan de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, arilo,
 alqueno inferior, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo y
 45 cicloalquilo sustituido con la condición de que R" no sea hidrógeno, y

en el caso de R' y R", pueden unirse de forma independiente para formar una estructura cíclica seleccionada de
 entre heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no
 sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido; y el resto de sustituyentes poseen cualquiera de los significados
 que se han proporcionado anteriormente.

50 En esta última realización, son especialmente preferibles los compuestos en los que R es -C(=O)NR'R".

Los compuestos más preferibles son los de fórmula:

55 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-[1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-etoxi]-fenil},2'-(5-fluoro-2-
 metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,

racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-(1-ciclobutilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil}-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)
 espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,

60 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-[1-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-1-metiletoxi]-fenil}-2'-(5-fluoro-2-metil-
 fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,

65 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-{2-[1-(2-acetilamino-etilcarbamoil)-1-metil-etoxi]-5-cloro-fenil}-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-
 metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,

- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-(S-2,3-dihidroxi-propil-carbamoil)-1-metil-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 5 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-(2-metoxi-etilcarbamoil)-1-metil-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-(3-dimetilamino-propilcarbamoil)-1-metil-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 10 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-metil-1-(2-piperidin-1-il-etilcarbamoil)-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 15 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-ciclobutoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-(4-fluoro-bencensulfonilaminocarbonil)-ciclobutoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 20 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 25 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-isopropenil-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 30 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-4'-[5-etinil-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 35 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 40 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonil-4-piperidiniloxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 45 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(pirimidin-2-iloxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2,2-dimetil-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 50 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-dimetilcarbamoil-2-metil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 55 racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-((2-idroxi-etil)-metil-carbamoil)-metoxi]-fenil]-2'-[2,5-difluorofenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-dimetilcarbamoilmetoxi-fenil]-2'-(2,5-difluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 60 racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2'-(2,5-difluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-bromo-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 65

- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 5 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 10 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-[1-metil-1-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-etoxi]-fenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 15 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 20 racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(2,5-difluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(2-amino-etoxi) 5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 25 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro [3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 30 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[2-(3,3-dimetil-ureido)-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(2-fluoro-5-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 35 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-fluorofenil) espiro(3H-indol-3,3'-piperidin)-2,6'(1H)-diona,
- 40 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 45 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S,4'R)-4'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-bromo-fenil]-6-cloro-2'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 50 racemato de (2'S, 3S,4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 55 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(3-clorofenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 60 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-bromo-fenil]-6-cloro-2'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 65

- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 5 racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonil-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 10 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metoxilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-cianocarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 15 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-idroxicarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 20 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-fluoro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 25 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 30 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[(2-ciclobutanocarbonil-amino)-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-ciano-2-ciclopropil-metoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 35 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-ciano-ciclopentil-metoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 40 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-cianometoxi-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-cianometoxi-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 45 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 50 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(piperazin-1-il)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 55 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[4-(2-idroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-ciclopropanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 60 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-trifluoro-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 65 racemato de (2'R, 3S, 4'R)-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(2,3-difluoro-6-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,

- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 5 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-idroxicarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 10 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 15 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-dimetilcarbamoil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-dimetilcarbamoil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 20 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-(2-idroxi-etilcarbamoil)-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 25 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-((S)-2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-((S)-2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 30 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-(pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-(pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 35 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-((S)-3-idroxi-pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 40 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-((S)-3-idroxi-pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-((R)-3-idroxi-pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 45 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-((R)-3-idroxi-pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 50 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-carbamoil-1-etil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-carbamoil-1-etil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 55 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,5'(1H)-diona,
- (2'S, 3S, 4'R)-1-acetil-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 60 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-cloro-2-(2-etanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 65

- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-metil-2-metoxi-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 5 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(3-metanosulfonilamino-2,2-dimetil-3-oxo-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 10 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 15 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 20 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[2-(2-metoxi-etanosulfonilamino)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-1-propilbutoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 25 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-1-propil-butoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-1-propilbutoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 30 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-bromo-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-metanosulfonilmetoxi-fenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 35 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-[2-(terc-butilsulfamoil-metoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona y
- 40 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dietil-2-oxo-etoxi)-fenil]-5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona.

En la especificación, cuando se indica que los diferentes grupos pueden estar "opcionalmente sustituido" por entre 1-5 sustituyentes o, preferiblemente por 1-3, independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxo-alqueno inferior (formando, por ejemplo, un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, -CN, -CF₃, -NH₂, -N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, aminocarbonilo, carboxi, -NO₂, alcoxi inferior, tioalcoxi inferior, alquilosulfonilo inferior, aminosulfonilo, alquilocarbonilo inferior, alquilocarbonilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, alquilocarbonilo-NH inferior, fluoroalquilo inferior, fluoroalcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo-alcoxi inferior, carboxialcoxi inferior, carbamoilalcoxi inferior, hidroxialcoxi inferior, -NH₂-alcoxi inferior, -N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, -N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, benciloxialcoxi inferior, aminosulfonilo sustituido con mono- o dialquilo inferior y alquilo inferior que pueda estar opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, -NH₂, -N(H, alquilo inferior) o -N(alquilo inferior)₂. Los sustituyentes preferibles para los anillos arilo, heteroarilo y heterociclo son halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior y amino.

55 Si se unen alquilo, alqueno, alquino o grupos similares en ambos extremos de una misma porción, pueden resultar estructuras cíclicas, en las que dos hidrógenos de dicha porción son reemplazados por los dos extremos del grupo alquilo, alqueno, alquino o similar, creando así estructuras cíclicas, como los compuestos tetralina, macrociclos o espiro.

60 El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados de cadena sencilla o ramificada con entre 1 y alrededor de 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los sustituyentes alquilo pueden ser sustituyentes alquilo inferior. El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo con entre 1 y 8, preferiblemente entre 1 y 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo.

65

Como se utilizan aquí, "cicloalquilo" pretende referirse a cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, preferiblemente mono o bicíclico, que consiste solamente en átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 14 átomos de carbono, más preferiblemente de 6 a 12 átomos de carbono, pudiendo estar cualquiera de los anillos saturado. El término "cicloalqueno" pretende referirse a cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, preferiblemente mono o bicíclico, que consiste solamente en átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 14 átomos de carbono, más preferiblemente de 6 a 12 átomos de carbono, con al menos uno de los anillos de los mismos como mínimo parcialmente insaturado. Ejemplos de cicloalquenos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, bicicloalquenos, lo que incluye los biciclooctanos como [2.2.2]biciclooctano o [3.3.0]biciclooctano, biciclononanos como [4.3.0]biciclononano, y biciclodecanos como [4.4.0]biciclodecano (decalin) o compuestos espiro. Ejemplos de cicloalquenos incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo o ciclohexenilo.

El término "alqueno" como se utiliza aquí significa un grupo hidrocarburo alifático insaturado de cadena sencilla o ramificada que contiene un doble enlace y con entre 2 y 8, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales "grupos alqueno" son 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.

El término "alquino" como se utiliza aquí significa un grupo hidrocarburo alifático insaturado de cadena sencilla o ramificada que contiene un triple enlace y con entre 2 y 6, preferiblemente 2 y 4 átomos de carbono. Ejemplos de tales "grupos alquino" son 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.

El término "halógeno" como se utiliza en las definiciones significa flúor, cloro, yodo o bromo, preferiblemente flúor y cloro.

"Ariolo" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente, monocíclico o bicíclico, preferiblemente un sistema de anillo aromático de entre 6 y 10 miembros. Los grupos ariolo preferibles incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, toliolo y xililo.

"Heteroarilo" significa un hidrocarburo aromático que contiene hasta dos anillos, que preferiblemente consisten en de 6 a 12 átomos, en los que hasta 4 átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos. Los grupos heteroarilo preferibles incluyen, pero no se limitan a, tienilo, furilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, imidazol y tetrazolilo.

En el caso en el que el ariolo o heteroarilo sea bicíclico, debe entenderse que un anillo puede ser ariolo mientras el otro es heteroarilo y ambos están sustituidos o no sustituidos.

"Heterociclo" significa un hidrocarburo no aromático, mono o bicíclico, de 4 a 12 miembros, preferiblemente de 5 a 8 miembros, sustituido o no sustituido, en el que de 1 a 4, y preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo. Ejemplos incluyen oxetanilo, pirrolidinilo (en particular pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo), piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo (en particular morfolin-4-ilo), tetrahidropiranilo y similares.

"Heteroátomo" significa un átomo seleccionado de entre N, O y S.

"Alcoxi, alcoxilo o alcoxi inferior" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo inferior anteriores unidos a un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi inferiores típicos incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, butiloxi y similares. También se incluyen en el significado de alcoxi las cadenas laterales alcoxi múltiple, por ejemplo, etoxietoxi, metoxietoxi, metoxietoxietoxi y similares, y cadenas laterales alcoxi sustituidas, por ejemplo, dimetilaminoetoxi, dietilaminoetoxi, dimetoxifosforilmetoxi y similares.

"Aceptable a nivel farmacéutico," como en transportador, excipiente, etc., aceptable a nivel farmacéutico significa aceptable a nivel farmacológico y sustancialmente no tóxico para el sujeto al que se va a administrar el compuesto en particular.

"Sal aceptable a nivel farmacéutico" se refiere a sales de adición ácida convencional o sales de adición básica que mantienen la efectividad y propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y están formados de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicos y adecuados. Sales de adición ácida de muestra incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y los derivados a partir de ácidos orgánicos como el ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético y similares. Sales de adición básica de muestra incluyen las derivadas de los hidróxidos de amonio, potasio, sodio y amonio cuaternario, como por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) en una sal es una técnica bien conocida para los químicos farmacéuticos para obtener una mejora de la estabilidad física y química,

higroscopicidad, fluidez y solubilidad de los compuestos. Véase, por ejemplo, Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6ª Ed. 1995) en las págs. 196 y 1456-1457.

5 Los compuestos de fórmula (I) así como sus sales poseen al menos un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto pueden estar presentes en forma de mezclas racémicas o diferentes estereoisómeros. Los diferentes isómeros pueden aislarse mediante métodos de separación conocidos, por ejemplo, la cromatografía. La invención incluye todos los estereoisómeros.

10 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o control de trastornos proliferativos de las células, en particular los trastornos oncológicos. Estos compuestos y formulaciones que contienen dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento o control de los tumores sólidos, como por ejemplo, los tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

15 En una realización preferible, por lo tanto, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I) para su utilización como medicamentos, más concretamente como medicamentos anticancerígenos, específicamente para el tratamiento de los tumores sólidos como los tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

20 Una cantidad efectiva a nivel terapéutico de un compuesto de acuerdo con esta invención significa una cantidad de un compuesto que es efectiva para evitar, aliviar o reducir los síntomas de una enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto a tratar. La determinación de una cantidad efectiva a nivel terapéutico forma parte de la práctica de la materia.

25 La cantidad o dosis efectiva a nivel terapéutico de un compuesto de acuerdo con esta invención puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse de forma conocida en la materia. Tal dosis se ajustará a las necesidades individuales de cada caso en particular, lo que incluye el(los) compuesto(s) específicos a administrar, la vía de administración, la enfermedad a tratar, así como el paciente a tratar. En general, en el caso de una administración oral o parenteral a un humano adulto que pesa aproximadamente 70 Kg, sería apropiada una dosis diaria de alrededor de 10 mg a alrededor de 10.000 mg, preferiblemente de alrededor de 200 mg a alrededor de 1.000 mg, aunque el límite superior puede excederse cuando esté indicado. La dosis diaria puede administrarse como una
30 dosis única o en dosis divididas, o para la administración parenteral, puede darse como una infusión continua.

35 Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas que son adecuadas para su administración oral, nasal, tópica (lo que incluye bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones puede presentarse de forma conveniente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la materia de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material transportador para obtener una forma de dosis unitaria variará dependiendo del huésped a tratar, así como la forma particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con material transportador para obtener una dosis única generalmente será aquella cantidad de un compuesto de fórmula I, II o III que produzca un efecto terapéutico. Generalmente, partiendo de un cien por ciento, esta cantidad oscilará de alrededor del 1 por ciento a
40 alrededor del noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferiblemente de alrededor del 5 por ciento a alrededor del 70 por ciento, más preferiblemente de alrededor del 10 por ciento a alrededor del 30 por ciento.

45 Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen el paso de mezclar un compuesto de la presente invención con el transportador y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se preparan mezclando de forma uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con transportadores líquidos, o transportadores sólidos finamente particulados, o ambos, y luego, si es necesario, dándole forma al producto.

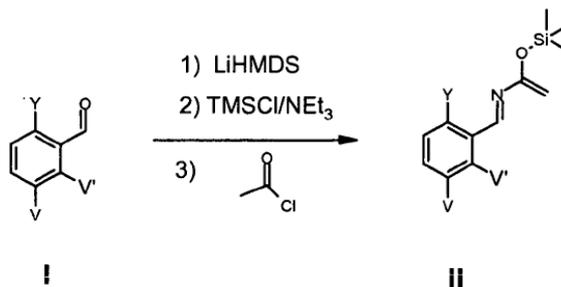
50 Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, parches, sobres, píldoras, comprimidos, pastillas romboidales (utilizando una base aromatizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite-en-agua o agua-en-aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuague bucal y similares, cada uno de ellos con una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente
55 activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

Una "cantidad efectiva" significa una cantidad que es efectiva para evitar, aliviar o reducir los síntomas de una enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto a tratar.

60 "CI₅₀" se refiere a la concentración de un compuesto particular necesaria para inhibir en un 50% una actividad específica medida. La CI₅₀ puede medirse, entre otras formas, como se describe a continuación.

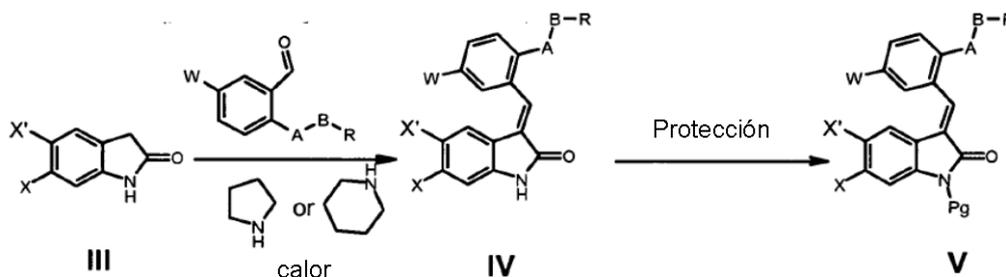
65 "Éster aceptable a nivel farmacéutico" se refiere a un compuesto esterificado de forma convencional de fórmula I con un grupo carboxilo o hidroxí, cuyos ésteres mantienen la efectividad y propiedades biológicas del compuesto de fórmula I y se escinden in vivo (en el organismo) en el correspondiente ácido carboxílico o alcohol activo, respectivamente.

Los compuestos de esta invención de fórmula (I) pueden sintetizarse de acuerdo con los siguientes esquemas generales, en los que si no se indica de otro modo de forma explícita, todos los sustituyentes poseen el significado que se les ha proporcionado anteriormente. Será claramente aparente para los expertos en la materia que pueden obtenerse compuestos de fórmula (I) mediante sustitución de los reactivos o agentes en las rutas generales de síntesis. Utilizando una purificación mediante cromatografía quiral, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse puros ópticamente o enantiómeros enriquecidos.



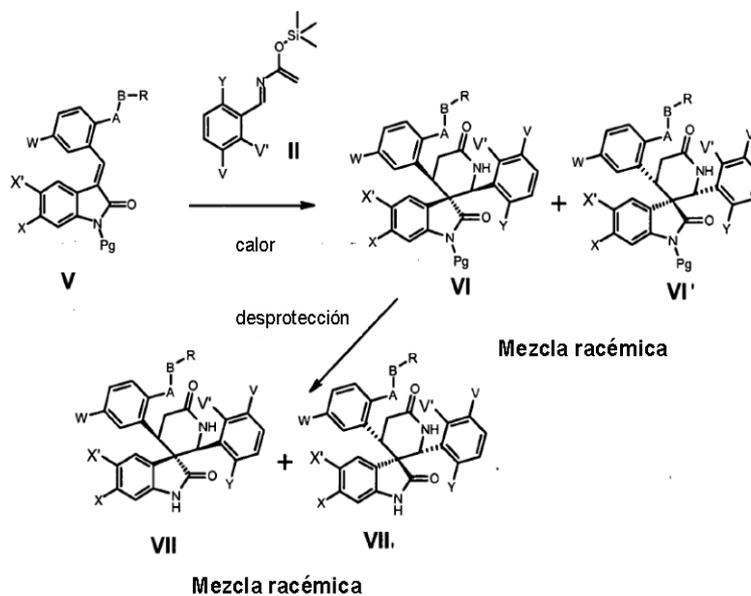
10 Esquema I

En general, puede hacerse reaccionar un aldehído I seleccionado de forma apropiada con hexametildisilamida de litio, clorotrialkilsilano y cloruro de acetilo en un único recipiente en múltiples pasos para dar lugar a 2-aza-1,3-butadieno II (Esquema I) y puede utilizarse como un producto bruto. Ghosez, L. y otros han descrito la preparación de 2-aza-1,3-butadienos y su utilización en la reacción de aza Diels-Alder para formar un heterociclo (Ref: Tetrahedron 1995, 11021; J. Am. Chem. Soc. 1999, 2617; y la bibliografía citada en éstos). El aldehído I seleccionado de forma apropiada está disponible a nivel comercial o puede sintetizarse mediante múltiples métodos establecidos en la bibliografía.



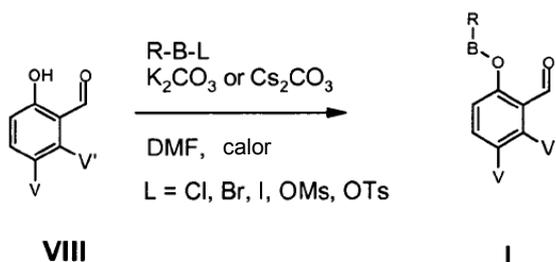
20 Esquema 2

Puede hacerse reaccionar oxindol III con un aldehído apropiadamente sustituido en presencia de una base sometido a calor en metanol de tipo prótico o bien etanol o un solvente aprótico como el tolueno, o-xileno para proporcionar el intermediario IV. La base utilizada habitualmente es la pirrolidina o piperidina. El intermediario IV puede protegerse para proporcionar el intermediario V. El grupo protector puede unirse utilizando cloroformato de etilo, dicarbonato de di-terc-butilo, SEM-Cl, bromuro de bencilo, y una base de tipo 4-(dimetilamina)piridina (DMAP), trietilamina, NaH o LiH, de acuerdo con procedimientos bien establecidos en la bibliografía. Ejemplos de la formación de un grupo protector y su desprotección se han descrito y revisado extensivamente en Greene, T.W. et al. "Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Edición. John Wiley & Sons Inc.



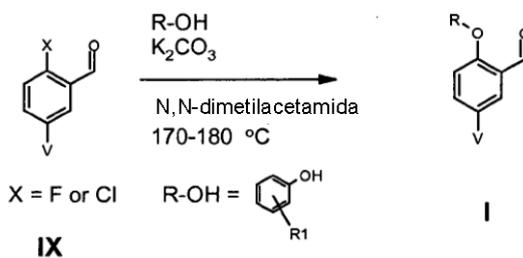
Esquema 3

5 El intermediario V puede hacerse reaccionar con un 2-aza-butadieno II seleccionado preparado en el Esquema 1 en tolueno o o-xileno bajo calentamiento de 110 °C a 160 °C y estado anhidro para formar el intermediario VI y VI' como productos principales que aparecen como un racemato de dos enantiómeros. La subsiguiente reacción para eliminar el grupo protector (Pg) da lugar a varios compuestos R₂ derivados VII y VII' (Esquema 3). En el caso de que el Pg sea el grupo Boc, este grupo Boc puede eliminarse mediante ácido trifluoroacético o calentamiento prolongado a una temperatura entre 110 y 116 °C. El racemato de VI y VI' o VII y VII' puede separarse fácilmente en dos enantiómeros quirales mediante una cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) quiral, o HPLC quiral o cromatografía en columna quiral.



Esquema 4

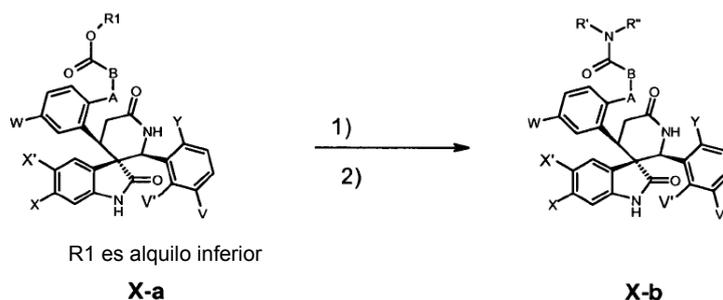
15 Cuando A es O, B se selecciona de entre alquilo inferior o cicloalquilo inferior, el intermediario I puede obtenerse mediante la reacción del reactivo VIII y el compuesto R-B-L, una base como K₂CO₃ o Cs₂CO₃ en N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida anhidra en condiciones de calentamiento. L es un buen grupo saliente como Cl, Br, I, OMs o OTs. El compuesto VIII está disponible a nivel comercial o puede obtenerse fácilmente de acuerdo con procedimientos bien establecidos en la bibliografía (Esquema 4).



Esquema 5

Quando A es O, B es un enlace, y R se selecciona de entre un grupo arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido en la fórmula i, el intermediario I puede obtenerse mediante reacción de Ullman del compuesto XI y R-OH bajo condiciones de calentamiento (Esquema 5).

- 5 Cuando B se selecciona de entre alquilo inferior o cicloalquilo inferior en la fórmula I, los análogos X-a se obtienen inicialmente de acuerdo con los métodos del Esquema 1-3, seguido de una reacción de hidrólisis para proporcionar el ácido correspondiente, que se convierte en los análogos X-b utilizando métodos bien conocidos de formación de carboxamida (Esquema 6).



Reactivos y condiciones:

1) NaOH, MeOH/THF/H₂O

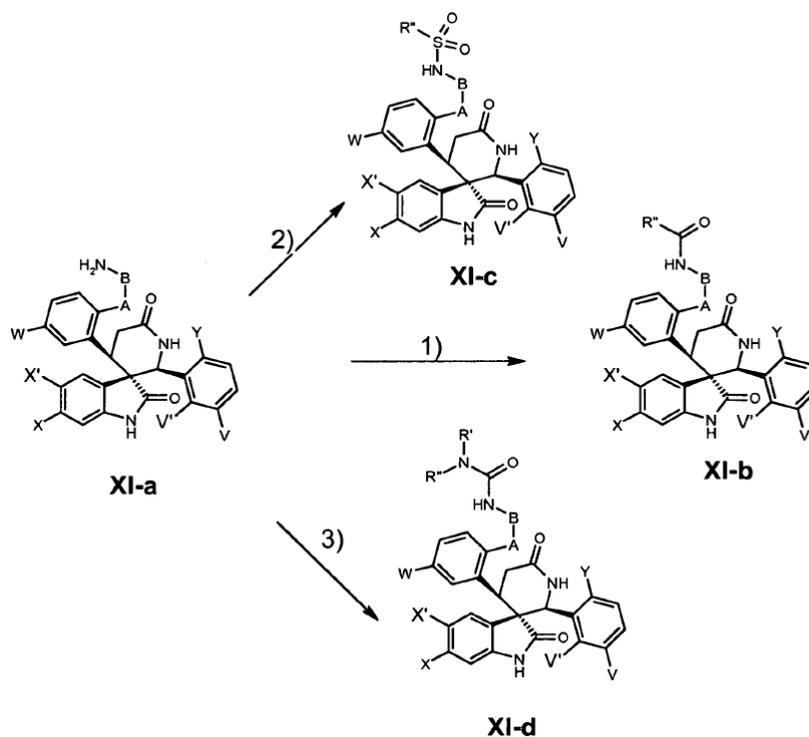
2) NHR'R'', EDCI, HOBT, iPr₂NEt en THF a temperatura ambiente

10

Esquema 6

Los análogos XI-a se preparan inicialmente de acuerdo con los métodos del Esquema 1-3, y luego XI-a puede convertirse en XI-b, XI-c, XI-d (Esquema 7).

15



Reactivos y condiciones:

1) R'R''C(=O)Cl, piridina, DCM, temperatura ambiente

2) R''S(=O)₂Cl, NEt₃ en DMF, temperatura ambiente

3) R'R''NC(=O)Cl, NEt₃ o R''NCO, temperatura ambiente

20

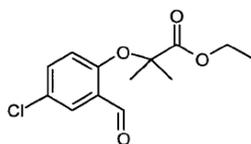
Esquema 7

Los siguientes ejemplos y referencias se proporcionan para mejorar la comprensión de la presente invención, cuyo verdadero alcance se fija en las reivindicaciones anexas.

5

Ejemplo 1a

Preparación del intermediario 2-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo



10

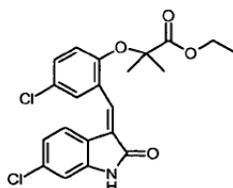
PM . 270.72 C₁₃H₁₅ClO₄

5-Cloro-2-hidroxi-benzaldehído (7 g, 45 mmol), 2-bromo-2-metil-propionato de etilo (11,4 g, 58 mmol), K₂CO₃ (18,6 g, 135 mmol) y KI (0,97 g, 5,8 mmol) se mezclaron en DMF (20 mL). Luego la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaOH 1N . Luego se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título (7 g).

15

Ejemplo 1b

20 Preparación del intermediario E/Z-2-[4-Cloro-2-[6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-ilidenmetil]-fenoxi]-2-metilpropionato de etilo



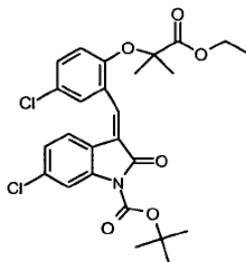
PM . 420.30 C₂₁H₁₉Cl₂NO₄

25

2-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo (7 g, 26 mmol) y 6-cloroxindol (3,6 g, 22 mmol) se mezclaron en metanol anhidro (30 mL) a temperatura ambiente. Luego se añadió lentamente pirrolidina (1,85 g, 26 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 3 h. Luego la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El precipitado se secó y se recogió para proporcionar E/Z-2-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-2-metil-propionato de etilo como un sólido amarillo (7,2 g).

30 Ejemplo 1c

Preparación del intermediario E/Z 6-Cloro-3-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-metiletoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo



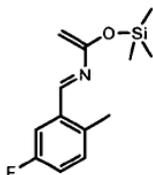
PM 520.41 C₂₆H₂₇Cl₂NO₆

35

5 A una solución de E/Z 2-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-2-metil-propionato de etilo (7,2 g, 17,2 mmol) en diclorometano (50 mL) a temperatura ambiente se añadió di-terc-butil-dicarbonato (4,5 g, 20,6 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (0,2 g, 1,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, luego la mezcla se lavó con una solución acuosa de HCl 0,5N. Se separó la capa orgánica, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (8 g).

Ejemplo 1d

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

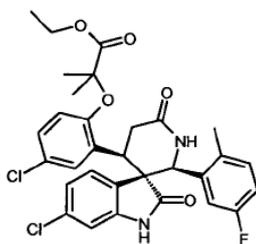


PM 251.38 C₁₃H₁₈FNOSi

15 A 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,18 mL, 10,5 mmol) (Aldrich) bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió n-butil-litio (2,5 M, 4,2 mL, 10,5 mmol) (Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se añadió tetrahidrofurano seco (30 mL), seguido de la adición de 5-fluoro-2-metilbenzaldehído (1,38 g, 10 mmol) (Platte). Después de que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 0,5 h, se añadió gota a gota cloruro de trimetilsililo (1,33 mL, 10,5 mmol) (Aldrich). Luego la temperatura de la mezcla se redujo hasta 0 °C en un baño frío de hielo. A esta mezcla se añadió trietilamina (1,9 mL, 13,6 mmol) en una porción, seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de acetilo (0,97 mL, 13,6 mmol) en éter de dietilo (50 mL). El baño frío se eliminó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró rápidamente sobre celite bajo nitrógeno, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno bruto como una goma amarilla y se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación.

Ejemplo 1e

25 Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



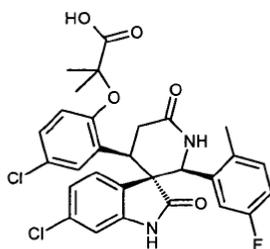
PM 599.49 C₃₁H₂₉Cl₂FN₂O₅

30 A una solución de tolueno (50 mL) de 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (77 mmol) se añadió E/Z 6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (8 g, 15,44 mmol). Luego la mezcla de reacción se calentó hasta 130 °C durante 2. Cuando la solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió metanol, y luego la mezcla se concentró. Luego se añadió una mezcla de ácido trifluoroacético (10 mL) y diclorometano (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,7 g).

35 m/z (M+H)⁺: 599

Ejemplo 1f

40 Preparación del intermediario racemato de (2'S,3S,4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxycarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

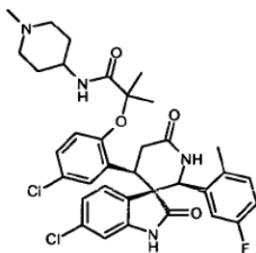


PM 571.44 C₂₉H₂₅Cl₂FN₂O₅

- 5 Se disolvió racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (2,7 g, 4,5 mmol) en THF (20 mL). Luego se añadió una solución acuosa (10 mL) de KOH (0,5 g). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se concentró y luego el residuo se acidificó hasta un "pH" de 2-3 mediante la adición de una solución acuosa concentrada de HCl. El sólido blanco se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (1,6 g).
- 10 m/z (M+H)⁺: 571

Ejemplo 1g

- 15 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-[1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-etoxi]-fenil}-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

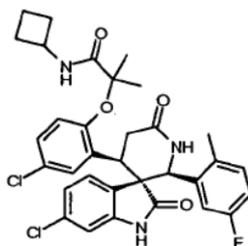


PM 667.605 C₃₅H₃₇Cl₂FN₄O₄

- 20 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-2'-[5-fluoro-2-metilfenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (35 mg, 0,06 mmol), EDCI (18 mg, 0,094 mmol), HOBt (14 mg, 0,094 mmol) y DIPEA (23 mg, 0,2 mmol) en THF (1 mL) se añadió 1-metil-piperidin-4-ilamina (21 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7 mg).
- 25 m/z (M+H)⁺: 667

Ejemplo 2

- 30 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-ciclobutilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

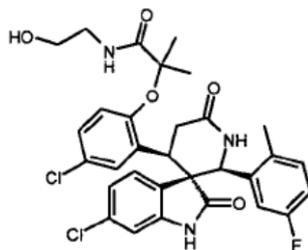


PM 624.537 C₃₃H₃₂Cl₂FN₃O₄

- 5 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-2'-[5-fluoro-2-metilfenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (35 mg, 0,06 mmol), EDCI (18 mg, 0,094 mmol), HOBt (14 mg, 0,094 mmol) y DIPEA (23 mg, 0,2 mmol) en THF (1 mL) se añadió ciclobutilamina (13 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (16 mg).
m/z (M+H)⁺: 624

Ejemplo 3

- 10 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-[1-(2-hidroxietilcarbamoil)-1-metil-etoxi]-fenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

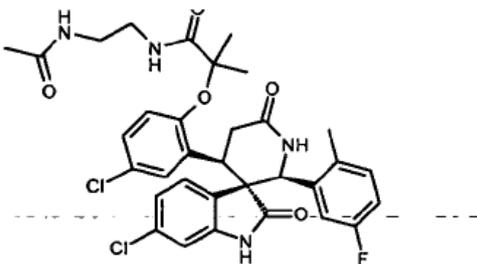


PM 614.498 C₃₁H₃₀Cl₂FN₃O₅

- 15 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-(2-hidroxi-1,1-dimetiletoxi)fenil)-2'-[5-fluoro-2-metilfenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (35 mg, 0,06 mmol), EDCI (18 mg, 0,094 mmol), HOBt (14 mg, 0,094 mmol) y DIPEA (23 mg, 0,2 mmol) en THF (1 mL) se añadió 2-amino-etanol (11 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9 mg).
m/z (M+H)⁺: 614

20 Ejemplo 4

- 25 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-{2-[1-(2-acetilamino-etilcarbamoil)-1-metiletoxi]-5-cloro-fenil}-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

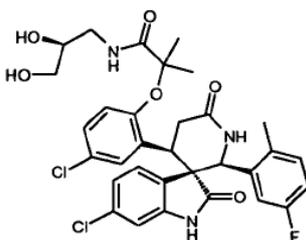


PM 655.551 C₃₃H₃₃Cl₂FN₄O₅

- 30 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxi-1,1-dimetiletoxi)-fenil]-2'-[5-fluoro-2-metilfenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (35 mg, 0,06 mmol), EDCI (18 mg, 0,094 mmol), HOBt (14 mg, 0,094 mmol) y DIPEA (23 mg, 0,2 mmol) en THF (2 mL) se añadió N-(2-amino-etil)-acetamida (19 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (11 mg).
m/z (M+H)⁺: 655

35 Ejemplo 5

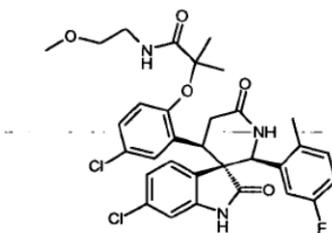
- Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-[1-(S-2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-1-metil-etoxi]-fenil}-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

PM 644.524 C₃₂H₃₂Cl₂FN₃O₆

- 5 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxi-1,1-dimetiletoxi)-fenil]-2'-[5-fluoro-2-metilfenil]-espiro [3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (35 mg, 0,06 mmol), EDCI (18 mg, 0,094 mmol), HOBt (14 mg, 0,094 mmol) y DIPEA (23 mg, 0,2 mmol) en THF (2 mL) se añadió S-3-amino-1,2-propanodiol (17 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7 mg).
m/z (M+H)⁺: 644

Ejemplo 6

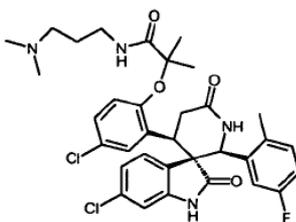
- 10 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-(2-metoxietilcarbamoil)-1-metil-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

PM 628.525 C₃₂H₃₂Cl₂FN₃O₅

- 15 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxi-1,1-dimetiletoxi)-fenil]-2'-[5-fluoro-2-metilfenil]-espiro [3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (35 mg, 0,06 mmol), EDCI (18 mg, 0,094 mmol), HOBt (14 mg, 0,094 mmol) y DIPEA (23 mg, 0,2 mmol) en THF (2 mL) se añadió 2-metoxi-etilamina (14 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg).
20 m/z (M+H)⁺: 628.

Ejemplo 7

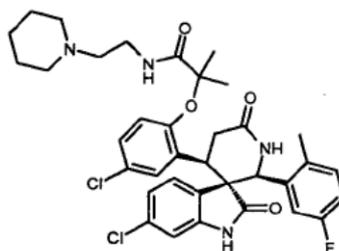
- 25 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-(3-dimetilaminopropilcarbamoil)-1-metiletoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

PM 655.594 C₃₄H₃₇Cl₂FN₄O₄

- 5 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxi-1,1-dimetiletoxi)-fenil]-2'-[5-fluoro-2-metilfenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (35 mg, 0,06 mmol), EDCI (18 mg, 0,094 mmol), HOBt (14 mg, 0,094 mmol) y DIPEA (23 mg, 0,2 mmol) en THF (2 mL) se añadió N,N-dimetil-propan-1,3-diamina (19 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7 mg).
m/z (M+H)⁺: 655

Ejemplo 8

- 10 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-metil-1-(2-piperidin-1-il-etilcarbamoil)-etoxi]-fenil]-2'-[5-fluoro-2-metil-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



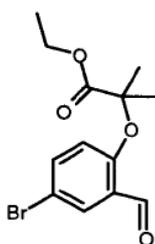
PM 681.632 C₃₆H₃₉Cl₂FN₄O₄

- 15 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxi-1,1-dimetiletoxi)-fenil]-2'-[5-fluoro-2-metilfenil]-espiro [3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (35 mg, 0,06 mmol), EDCI (18 mg, 0,094 mmol), HOBt (14 mg, 0,094 mmol) y DIPEA (23 mg, 0,2 mmol) en THF (2 mL) se añadió 2-piperidin-1-il-etilamina (24 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7 mg).
m/z (M+H)⁺: 681

Ejemplo 9a

Preparación del intermediario 2-[4-bromo-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-2-metil-propionato de etilo

25

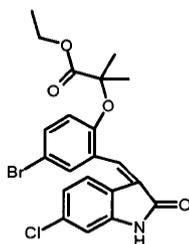


PM 315.17 C₁₃H₁₅BrO₄

- 30 5-Bromo-2-hidroxi-benzaldehído (20 g, 100 mmol), 2-bromo-2-metil-propionato de etilo (29 g, 150 mmol), K₂CO₃ (27,6 g, 200 mmol) y KI (3,2 g, 19 mmol) se mezclaron en DMF (100 mL). Luego la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaOH 1N. Luego se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título (21 g)

Ejemplo 9b

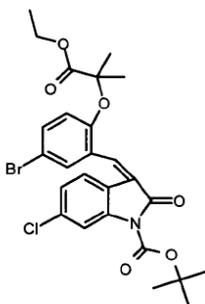
- 35 Preparación del intermediario E/Z-2-[4-bromo-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-2-metil-propionato de etilo

PM 464.75 C₂₁H₁₉BrClNO₄

- 5 A la mezcla de 6-cloroxindol (10,6 g, 63 mmol) y 2-(4-bromo-2-formilfenoxi)-2-metil-propionato de etilo (20 g, 63 mmol) en metanol (150 mL) se añadió pirrolidina (4,5 g, 63 mmol) gota a gota. Luego se calentó la mezcla a 70 °C durante 1 h. Tras enfriarse hasta 4 °C, la mezcla se filtró y el precipitado se recogió y se secó para proporcionar una mezcla de E/Z-2-[4-bromo-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-2-metil-propionato de etilo (18,5 g, 63%).

Ejemplo 9c

- 10 Preparación del intermediario E/Z 3-[5-bromo-2-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-benciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo

PM . 564.87 C₂₆H₂₇BrClNO₆

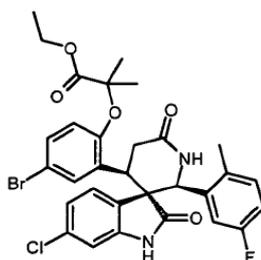
- 15 A una solución de E/Z-2-[4-bromo-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-2-metilpropionato de etilo (5 g, 11 mmol) en diclorometano (50 mL) a temperatura ambiente se añadió di-terc-butil-dicarbonato (2,4 g, 11 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (1 g, 8,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se lavó con solución acuosa de HCl (0,5 M) y agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para proporcionar E/Z 3-[5-bromo-2-(1-etoxicarbonil-1-metiletoxi)-benciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (5,5 g, 88%).

20

Ejemplo 9d

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

25

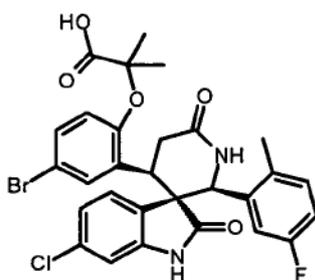
PM 643.94 C₃₁H₂₉BrClFN₂O₅

De manera similar al método descrito en el Ejemplo 1e, se hizo reaccionar E/Z-3-[5-bromo-2-(1-etoxicarbonil-1-metiletoxi)-benciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 2,6 mmol.) con 1-(5-fluoro-2-

metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (solución 2 M en tolueno, 5 mL, 10 mmol) y luego con ácido trifluoroacético en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (RO5233645-000) (700 mg).
m/z (M+H)⁺: 643

5 Ejemplo 9e

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 615.89 C₂₉H₂₅BrClFN₂O₅

10

A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-etoxicarbonil-1-metiletoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (120 mg, 0,19 mmol) en metanol (4 mL) se añadió una solución de NaOH (24 mg, 0,6 mmol) en agua (2 mL). La mezcla se calentó hasta 70 °C durante 3 h, se evaporó hasta eliminar la mayor parte del metanol, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se acidificó hasta "pH" 1 con una solución acuosa de HCl. El precipitado se recogió y se secó para proporcionar el producto como un sólido blanco (75 mg).

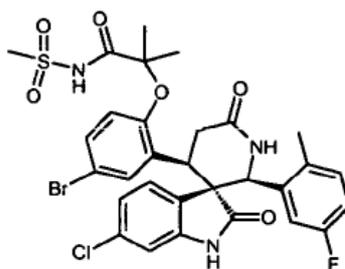
15

m/z (M+H)⁺: 615

Ejemplo 9f

20

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 692.987 C₃₀H₂₈BrClFN₃O₆S

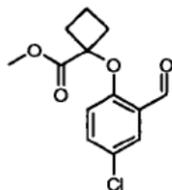
25 Una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (20 mg, 0,032 mmol) y CDI (11 mg, 0,064 mmol) en DMF (0,2 mL) se calentó hasta 60 °C durante 30 min. y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. A esta solución se añadió una mezcla de metanosulfonamida (19 mg, 0,2 mmol) y NaH (8 mg, 60%, 0,2 mmol) en DMF (0,2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. y se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg).

30

Ejemplo 10a

Preparación del intermediario 1-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-ciclobutanocarboxilato de metilo

35

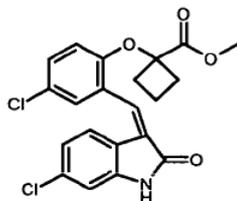


PM 268.70 C₁₃H₁₃ClO₄

- 5 A una mezcla de 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído (10 g, 64 mmol), KI (3 g) y K₂CO₃ (13 g, 94 mmol) en DMF (100 mL) se añadió 1-bromo-ciclobutanocarboxilato de metilo (15 g, 77 mmol). La mezcla se calentó hasta 140°C durante 1,5 h. Luego se añadió 1-bromo-ciclobutanocarboxilato de metilo adicional (0,5 g, 2,6 mmol) y la mezcla se calentó hasta 140°C durante 10 min. adicionales, se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite oscuro (18 g).

Ejemplo 10b

- 10 Preparación del intermediario E/Z-1-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-ciclobutanocarboxilato de metilo

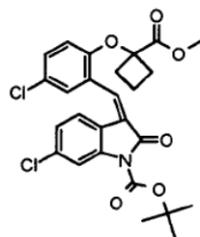


PM 418.28 C₂₁H₁₇Cl₂NO₄

- 15 A la mezcla de 6-cloroxindol (10 g, 60 mmol) y 1-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-ciclobutanocarboxilato de metilo (18 g, 67 mmol) en metanol (100 mL) se añadió pirrolidina (4,5 mg, 63 mmol) gota a gota. Luego se calentó la mezcla hasta 80 °C durante 1 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el precipitado se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título (6 g).

20 Ejemplo 10c

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-metoxicarbonilciclobutoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo

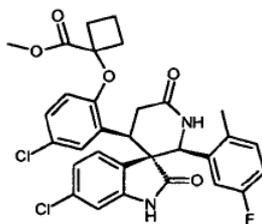


PM 518.40 C₂₆H₂₅Cl₂NO₆

- 25 A una solución de E/Z-1-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-ciclobutanocarboxilato de metilo (6 g, 14 mmol) en DCM (50 mL) a temperatura ambiente se añadió ditterc-butil-dicarbonato (4,7 g, 21 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (1 g, 8,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se lavó con HCl ac. (0,5 M) y agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (5 g)

Ejemplo 10d

- 35 Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metoxicarbonilciclobutoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

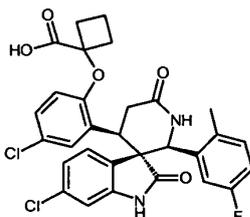


PM 597.48 C₃₁H₂₇Cl₂FN₂O₅

5 A una solución en tolueno de 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno en tolueno (2 M, 5 mL, 10 mmol) se añadió E/Z 6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-metoxicarbonil-ciclobutoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidroindol-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante toda la noche bajo protección de argón, luego se añadió TFA (5 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. y se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y NaOH ac. (1 M). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (340 mg).

10 Ejemplo 10e

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-ciclobutoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

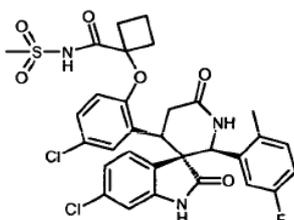


PM 583.45 C₃₀H₂₅Cl₂FN₂O₅

15 A una mezcla de racemato de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metoxicarbonilciclobutoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (200 mg, 0,33 mmol) en metanol (4 mL) se añadió una solución de NaOH (40 mg, 1 mmol) en agua (2 mL). La mezcla se calentó hasta 70 °C durante 2 h, se evaporó para eliminar el metanol, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se acidificó hasta "pH" 1 con HCl ac. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (175 mg).

Ejemplo 10f

25 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-ciclobutoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



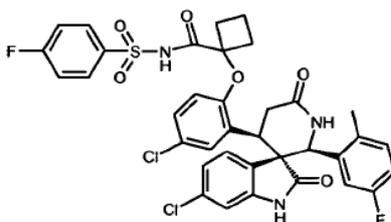
PM 660.547 C₃₁H₂₈Cl₂FN₃O₆S

30 Una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonilciclobutoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (50 mg, 0,086 mmol) y CDI (28 mg, 0,17 mmol) en DMF (0,5 mL) se calentó hasta 60 °C durante 30 min., y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. A esta solución se añadió una mezcla de metanosulfonamida (95 mg, 1 mmol) y NaH (40 mg, 60%, 1 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min., se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg).

Ejemplo 11

- 5 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-(4-fluorobencensulfonilaminocarbonil)-ciclobutoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

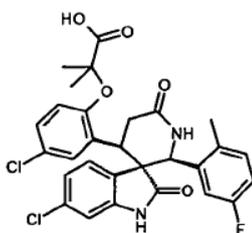


PM 740.608 C₃₆H₂₉Cl₂F₂N₃O₆S

- 10 Una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonilciclobutoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (50 mg, 0,086 mmol) y CDI (28 mg, 0,17 mmol) en DMF (0,5 mL) se calentó hasta 60 °C durante 30 min., y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. A esta solución se añadió una mezcla de 4-fluoro-bencensulfonamida (175 mg, 1 mmol) y NaH (40 mg, 60%, 1 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min., y se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg).

Ejemplo 12a

- 20 Preparación del intermediario quiral (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

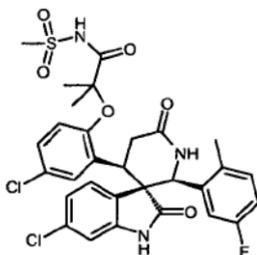


PM 571.44 C₂₉H₂₅Cl₂FN₂O₅

- 25 La separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona se realizó mediante HPLC quiral para proporcionar el producto quiral (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona como un sólido blanco (8 mg) (R05221490-000) y el producto quiral (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona como un sólido blanco (8 mg) (R05221491-000).
m/z (M+H)⁺: 571

Ejemplo 12b

- 35 Preparación del producto quiral (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

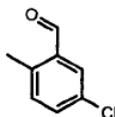


PM 648.536 $C_{30}H_{28}Cl_2FN_3O_6S$

5 Una solución del producto quiral (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxi-1,1-dimetiletoxi)-fenil]-2'-[5-fluoro-2-metilfenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (20 mg, 0,035 mmol) y CDI (11 mg, 0,068 mmol) en DMF (0,2 mL) se calentó hasta 60 °C durante 30 min., y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. A esta solución se añadió una mezcla de metanosulfonamida (19 mg, 0,2 mmol) y NaH (8 mg, 60%, 0,2 mmol) en DMF (0,2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min., y se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7 mg).

10 Ejemplo 13a

Preparación del intermediario 5-cloro-2-metil-benzaldehído



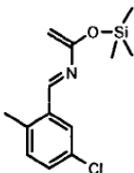
PM 154.60 C_8H_7ClO

15 Una mezcla de paraformaldehído (11,5 g, 0,38 mol) y clorhidrato de hidroxilamina (26,3 g, 0,38 mol) en agua (170 mL) se calentó hasta que se obtuvo una solución clara, luego se añadió acetato sódico hidratado (51 g, 0,38 mol), y la mezcla se hizo hervir suavemente bajo reflujo durante 15 minutos para proporcionar una solución al 10% de formaldoxima. Una mezcla de 2-cloro-4-metilnilina (35,5 g, 0,25 mol) y agua (50 mL) se agitó, y se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (57 mL). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron 100 g de hielo, y la temperatura de la mezcla se mantuvo entre -5 °C y +5 °C mediante un baño de hielo salino. A la mezcla agitada se añadió una solución de nitrato sódico (17,5 g, 0,25 mol) en agua (25 mL). Tras completarse la adición, la agitación se continuó durante un periodo de 15 minutos. La solución agitada de la sal de diazonio se hizo neutra al rojo Congo mediante la adición de una solución de acetato sódico hidratado en agua (35 mL). A la formaldoxima acuosa al 10% se le añadió sulfato cúprico hidratado (6,5 g, 0,026 mol), sulfito sódico (1,0 g, 0,0079 mole), y una solución de acetato sódico hidratado (160 g) en agua (180 mL). La solución se mantuvo entre 10-15 °C mediante un baño de agua fría y se agitó vigorosamente. La solución de sal de diazonio neutra se introdujo lentamente bajo la superficie de la formaldoxima. Tras finalizar la adición de la solución de sal de diazonio, se continuó la agitación durante otra hora adicional y luego la mezcla se trató con ácido clorhídrico concentrado (230 mL). La mezcla se calentó suavemente bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla se extrajo con tres porciones de éter (150 mL), y los extractos etéreos se lavaron con una solución saturada de NaCl, luego se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener un sólido amarillo (Rendimiento: 21 g, 36%).

30 m/z (M+H)⁺: 155

Ejemplo 13b

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



PM 267.83 $C_{13}H_{18}ClNOSi$

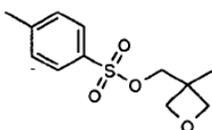
35

De forma similar al método descrito en el ejemplo 1c, se utilizó 5-cloro-2-metilbenzaldehído (15 g, 97 mmol) como material de partida para hacerlo reaccionar con una solución en THF 1 M de LiHMDS (97 mmol, 97 mL), cloruro de

trimetilsililo (10,3 g, 97 mmol), trietilamina (13,2 g, 126 mmol) y cloruro de acetilo (9,5 g, 126 mmol) para proporcionar 1-(5-cloro-2-metilfenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno bruto como una goma amarilla y se utilizó sin ninguna purificación adicional.

5 Ejemplo 13c

Preparación del intermediario tolueno-4-sulfonato de 3-metil-oxetan-3-ilmetil

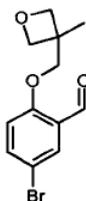


PM 256.32 C₁₂H₁₆O₄S

- 10 A una mezcla de (3-metil-oxetan-3-il)-metanol (10,2 g, 0,1 mol) y DMAP (18,3 g, 0,15 mol) en DCM (100 mL) se añadió cloruro de 4-metil-bencensulfonilo (19 g, 0,1 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se filtró. El filtrado se lavó con HCl acuoso (1 M) y agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (18 g).

15 Ejemplo 13d

Preparación del intermediario 5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-benzaldehído

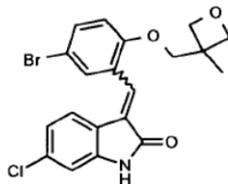


PM 285.14 C₁₂H₁₃BrO₃

- 20 A una mezcla de 5-bromo-2-hidroxi-benzaldehído (14 g, 70 mmol), KI (5 g) y K₂CO₃ (19 g, 140 mmol) en DMF (100 mL) se añadió tolueno-4-sulfonato de 3-metil-oxetan-3-ilmetil (18 g, 70 mmol). La mezcla se calentó hasta 140 °C durante 2 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua tres veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (10 g).

25 Ejemplo 13e

Preparación del intermediario E/Z 3-[5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-benciliden]-6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona

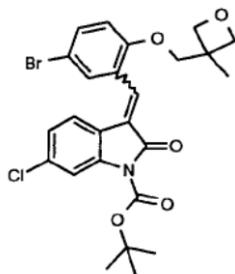


PM 434.72 C₂₀H₁₇BrClNO₃

- 30 A la mezcla de 6-cloroxindol (1,2 g, 7 mmol) y 4-cloro-2-formil-benzoato de metilo (1,4 g, 7 mmol) en metanol (10 mL) se añadió pirrolidina (490 mg, 7 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a continuación a 70 °C durante 3 h. Tras enfriarse hasta 4 °C, la mezcla se filtró y el precipitado se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo brillante (500 mg).

Ejemplo 13f

- 35 Preparación del intermediario E/Z-3-[5-Bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-benciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidroindol-1-carboxilato de terc-butilo

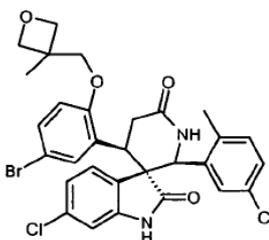


PM 448.31 $C_{22}H_{19}Cl_2NO_5$

- 5 A una solución de E/Z-4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-benzoato de metilo (500 mg, 1,4 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente se añadió diterc-butil-dicarbonato (470 mg, 2,1 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (100 mg, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (450 mg).

Ejemplo 13g

- 10 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

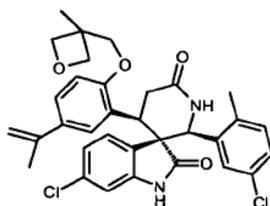


PM 630.37 $C_{30}H_{27}BrCl_2N_2O_4$

- 15 De forma similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-(5-cloro-2-metoxicarbonilbenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 1 mmol) con el intermediario 1-(5-cloro-2-metilfenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (solución 1 M en tolueno, 4 mL, 4 mmol) para proporcionar el compuesto del título (60 mg).
m/z (M+H)⁺:459

20 Ejemplo 14

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-isopropenil-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



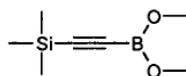
PM 591.532 $C_{33}H_{32}Cl_2N_2O_4$

- 25 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (50 mg, 0,08 mmol), isopropenilboronato de pinacol (40 mg, 0,24 mmol) y K_3PO_4 (50 mg, 0,24 mmol) en THF se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 8 h bajo una atmósfera de argón, se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6 mg).

30

Ejemplo 15a

Preparación del intermediario trimetilsililacetilenboronato de dimetilo

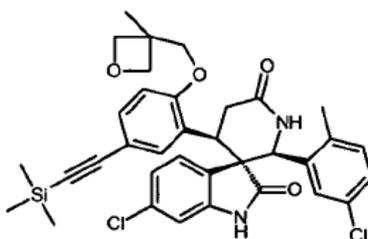


PM 155.06 C₆H₁₂BO₂Si

5 Una solución de trimetilsililacetileno (0,51 mL) en THF (4 mL) se enfrió hasta -78°C bajo argón, y luego se añadió una solución de n-BuLi en n-hexano (1,6 M, 2,25 mL, 3,6 mmol) mediante una jeringa. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 min., y luego se añadió trimetilborato (0,4 mL, 3,6 mmol). Se eliminó el baño frío y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. para proporcionar una solución del compuesto del título.

10 Ejemplo 15b

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-4'-[2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-5-trimetilsilaniletinil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



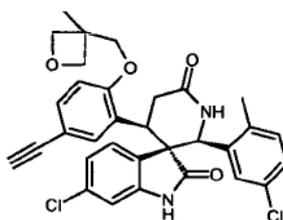
PM 647.68 C₃₅H₃₆Cl₂N₂O₄Si

15 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (50 mg, 0,08 mmol), trimetilsililacetilenboronato de dimetilo (0,7 M, 0,7 mL, 0,49mmol) y K₃PO₄ (100 mg, 0,48 mmol) en THF se añadió Pd(PPh₃)₄ (15 mg) bajo argón. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 20 h, se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco .

20

Ejemplo 15c

25 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-4'-[5-etinil-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

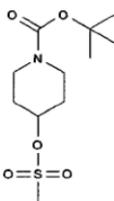


PM 575.489 C₃₂H₂₈Cl₂N₂O₄

30 A una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-4'-[2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-5-trimetilsilaniletinil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona en metanol (5 mL) se añadió K₂CO₃ (100 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,5 mg).

Ejemplo 16a

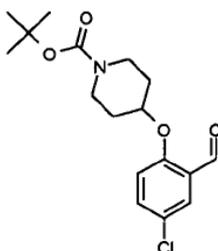
35 Preparación del intermediario 4-metanosulfonilo-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

PM 279.36 C₁₁H₂₁NO₅S

- 5 A una solución de 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 20 mmol) y DMAP (3 g, 24 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,7 g, 24 mmol) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Luego la mezcla se filtró y se lavó con HCl 0,5 N (50 mL), Na₂CO₃ 1 N (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Rendimiento: 5 g, 90%).

Ejemplo 16b

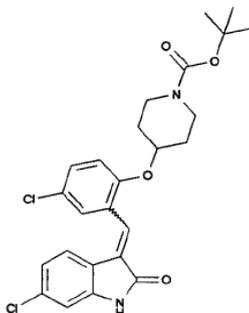
- 10 Preparación del intermediario 4-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

PM 339.82 C₁₇H₂₂ClNO₄

- 15 A una mezcla de 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído (3,15 g, 20 mmol), KI (0,1 g) y K₂CO₃ (8,28 g, 60 mmol) en DMF (100 mL) se añadió 4-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,26 g, 26 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 2 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con NaOH 1N (30 mL) y agua, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Rendimiento: 5,3 g, 78%).

Ejemplo 16c

- 20 Preparación del intermediario E/Z-4-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

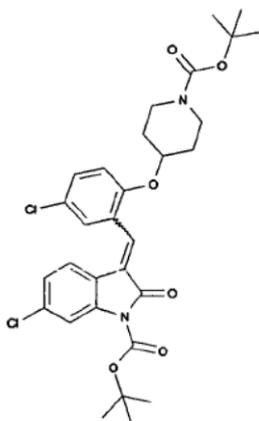
PM 489.40 C₂₅H₂₆Cl₂N₂O₄

- 25 A una mezcla de 6-cloroxindol (0,84 g, 5 mmol) y 4-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 5 mmol) en metanol (10 mL) se añadió pirrolidina (0,4 mL, 5 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a continuación a 70 °C durante 3 h. Tras enfriarse hasta 4 °C, la mezcla se filtró y el precipitado se recogió, se secó para proporcionar el compuesto del título un sólido amarillo brillante (1 g).

Ejemplo 16d

Preparación del intermediario E/Z-3-[2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-5-clorobenciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo

5



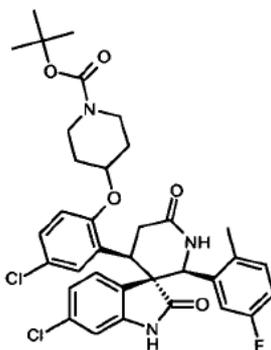
PM 589.52 C₃₀H₃₄Cl₂N₂O₆

A una solución de E/Z-4-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,44 g, 5 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente se añadió ditterc-butil-dicarbonato (1,6 g, 7,5 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (0,06 g, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, luego el solvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título (Rendimiento: 2,7 g, 92%).

10

Ejemplo 16e

15 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 668.60 C₃₅H₃₆Cl₂FN₃O₅

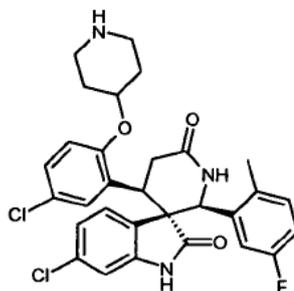
A una solución de 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (15 mL, 30 mmol) en tolueno (50 mL) se añadió E/Z-3-[2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-5-cloro-benciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (3,6 g, 6 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 65 °C durante 3 h y luego se calentó a 130 °C durante 4 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Rendimiento: 1 g). m/z (M+H)⁺: 669

20

Ejemplo 17a

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

25

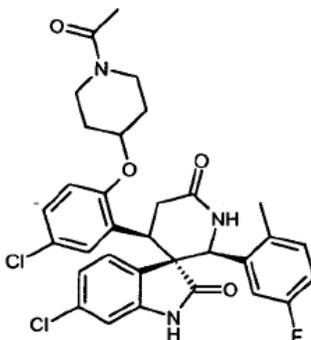


PM 568.48 $C_{30}H_{28}Cl_2FN_3O_3$

- 5 A solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (0,7 g, 1 mmol) en TFA (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La solución se diluyó con DCM, se lavó con Na_2CO_3 1 N ac. (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (Rendimiento: 0,6 g).

Ejemplo 17b

- 10 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

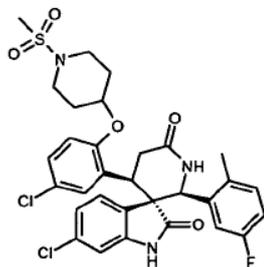


PM 610.52 $C_{32}H_{30}Cl_2FN_3O_4$

- 15 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (110 mg, 0,2 mmol), cloruro de acetilo (0,017 mL, 0,24 mmol) en DCM (5 mL) se añadió piridina (23 mg, 0,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, luego se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Rendimiento: 10 mg).
20 m/z (M+H)⁺: 611

Ejemplo 18

- 25 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonyl-4-piperidiniloxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

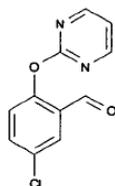


PM 646.57 C₃₁H₃₀Cl₂FN₃O₅S

- 5 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (110 mg, 0,2 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,0185 mL, 0,24 mmol) en DCM (5 mL) se añadió piridina (23 mg, 0,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, luego se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Rendimiento: 8 mg).
- 10 m/z (M+H)⁺: 494

Ejemplo 19a

Preparación del intermediario 5-cloro-2-(pirimidin-2-iloxi)-benzaldehído



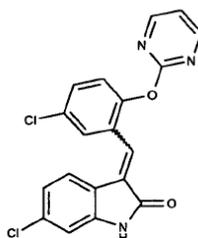
PM 234.64 C₁₁H₇ClN₂O₂

- 15 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído (4 g, 25,6 mmol), 2-cloro-pirimidina (5,4 g, 48 mmol), t-BuOK (3,5 g, 29 mmol) se mezclaron en DMF (20 mL). Luego la mezcla se calentó durante 2 horas a 120 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaOH 1 N. Luego la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Rendimiento: 1,5 g, 25%).
- 20

Ejemplo 19b

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(pirimidin-2-iloxi)-benciliden]-1,3-dihidro-indol-2-ona

25

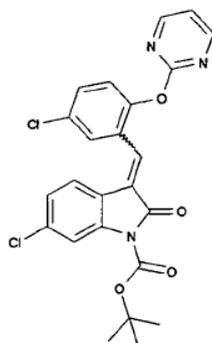


PM 384.22 C₁₉H₁₁Cl₂N₃O₂

- 30 A una mezcla de 6-clorooxindol (1,1 g, 6,4 mmol) y 5-cloro-2-(pirimidin-2-iloxi)-benzaldehído (1,5 g, 6,4 mmol) en metanol (10 mL) se añadió pirrolidina (0,5 mL, 6,4 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a continuación a 70 °C durante 3 h. Tras enfriarse hasta 4 °C, la mezcla se filtró y el precipitado se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo brillante (1,3 g).

Ejemplo 19c

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(pirimidin-2-iloxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo



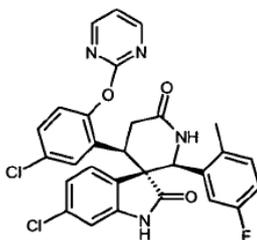
PM 484.34 $C_{24}H_{19}Cl_2N_3O_4$

- 5 A una solución de E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(pirimidin-2-iloxi)-benciliden]-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,33 g, 3,5 mmol) en DCM (10 mL) se añadió diterc-butil-dicarbonato (0,9 g, 4,2 mmol) a temperatura ambiente, seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (0,04 g, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y luego el solvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título. (Rendimiento: 1,4 g)

10

Ejemplo 19d

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(pirimidin-2-iloxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 563.42 $C_{29}H_{21}Cl_2FN_4O_3$

15

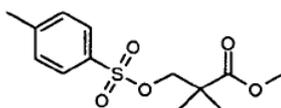
De forma similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hizo reaccionar 6-cloro-3-[5-cloro-2-(pirimidin-2-iloxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2 mmol) con 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (10 mL, 20 mmol) en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Rendimiento: 40 mg).

20

m/z (M+H)⁺: 563

Ejemplo 20a

Preparación del intermediario 2,2-dimetil-3-(tolueno-4-sulfoniloxi)-propionato de metilo



PM 286.35 $C_{13}H_{18}O_5S$

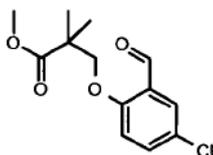
25

A una mezcla de 3-hidroxi-2,2-dimetil-propionato de metilo (13,2 g, 0,1 mol), K_2CO_3 (20 g, 0,14 mol) y DMAP (6,2 g, 0,05 mol) en DCM (100 mL) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (19 g, 0,1 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se filtró. El filtrado se lavó con HCl ac. (1 M) y agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (15 g).

30

Ejemplo 20b

Preparación del intermediario 3-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-2,2-dimetil-propionato de metilo



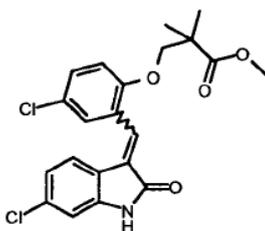
PM 270.72 C₁₃H₁₅ClO₄

- 5 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído (3,1 g, 2 mmol), 2,2-dimetil-3-(tolueno-4-sulfonyloxi)-propionato de metilo (5,46 g, 24 mmol), K₂CO₃ (5,5 g, 40 mmol) y KI (0,1 g) se mezclaron en DMF (20 mL). Luego la mezcla se irradió con microondas durante una hora a 150 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaOH 1N. Luego la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (Rendimiento: 5 g, 92,5%).

10

Ejemplo 20c

Preparación del intermediario E/Z-3-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-2,2-dimetil-propionato de metilo

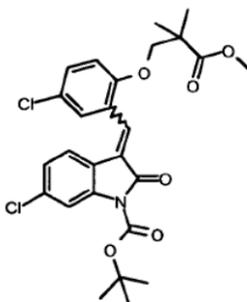


PM 420.30 C₂₁H₁₉Cl₂NO₄

- 15 Se mezclaron 3-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-2,2-dimetil-propionato de metilo (6,7 g, 25 mmol) y 6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona (4,35 g, 25 mmol) en 20 mL de metanol anhidro. Luego se añadió gota a gota pirrolidina (2 mL, 25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 70 °C durante 3 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (Rendimiento: 7 g, 67%).
- 20 m/z (M+H)⁺: 420

Ejemplo 20d

- 25 Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(2-metoxycarbonil-2-metilpropoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo

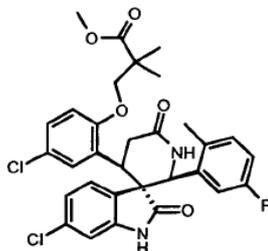


PM 520.41 C₂₆H₂₇Cl₂NO₆

- 30 A una solución de E/Z-3-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-2,2-dimetilpropionato de metilo (7 g, 16,7 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente se añadió di-terc-butyl-dicarbonato (5,4 g, 25 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (0,2 g, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N, y luego el solvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título (Rendimiento: 8 g).

Ejemplo 20e

- 5 Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metoxicarbonil-2-metil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

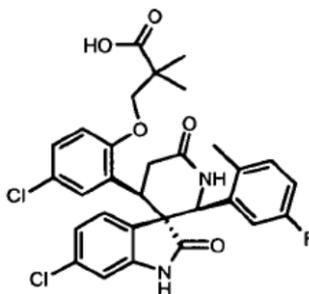


PM 599.49 C₃₁H₂₉Cl₂FN₂O₅

- 10 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1e, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(2-metoxicarbonil-2-metil-propoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 9 mmol) con 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (63 mmol) en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Rendimiento: 300 mg, 5,5%).
m/z (M+H)⁺: 599

Ejemplo 20f

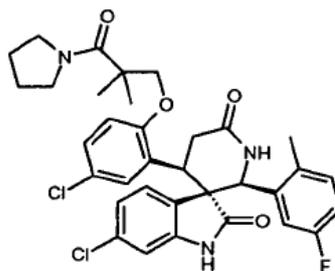
- 15 Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxycarbonil-2-metil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 585.46 C₃₀H₂₇Cl₂FN₂O₅

- 20 Una mezcla de 330 mg de racemato de (2'R,3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metoxicarbonil-2-metil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (330 mg, 0,55 mmol), NaOH (80 mg, 2 mmol), H₂O (5 mL) y metanol (10 mL) se calentó hasta 60 °C durante 2 h. Luego el metanol se eliminó al vacío. La solución acuosa se acidificó mediante ácido clorhídrico concentrado hasta "pH" 2. El precipitado blanco se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (Rendimiento: 250 mg).
Ejemplo 20g

- 25 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2,2-dimetil-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

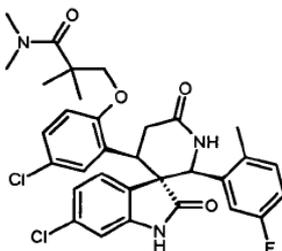


PM 638.57 C₃₄H₃₄Cl₂FN₃O₄

- 5 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxycarbonil-2-metil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (40 mg, 0,07 mmol), pirrolidina (0,0083 mL, 0,1 mmol), EDC.HCl (20 mg, 0,1 mmol), y HOBt (14 mg, 0,1 mmol) en THF (5 mL) se añadió DIPEA (0,018 mL, 0,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, luego se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Rendimiento: 8 mg).
m/z (M+H)⁺: 638

10 Ejemplo 21

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-dimetilcarbamoil-2-metil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

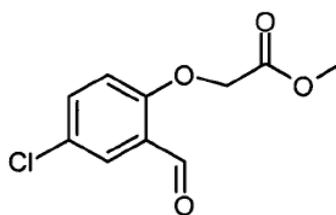


PM 612.53 C₃₂H₃₂Cl₂FN₃O₄

- 15 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxycarbonil-2-metil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (40 mg, 0,07 mmol), clorhidrato de dimetilamina (8,2 mg, 0,1 mmol), EDC.HCl (20 mg, 0,1 mmol), y HOBt (14 mg, 0,1 mmol) en THF (5 mL) se añadió DIPEA (0,018 mL, 0,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, luego se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Rendimiento: 10 mg).
m/z (M+H)⁺: 612

25 Ejemplo 22a

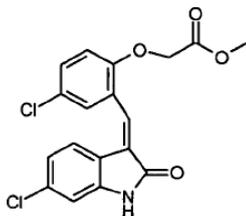
Preparación del intermediario (4-cloro-2-formil-fenoxi)-acetato de metilo



PM 228.63 C₁₀H₉ClO₄

- 30 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído (30 g, 192 mmol), bromoacetato de metilo (29,4 g, 192 mmol), K₂CO₃ (53 g, 384 mmol) y KI (9,6 g, 57 mmol) se mezclaron en acetona (100 mL). Luego la mezcla se calentó hasta 80 °C durante 30 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución base acuosa (NaOH 1N). Se separó la capa orgánica, se secó y se concentró para proporcionar (4-cloro-2-formil-fenoxi)-acetato de metilo como un sólido amarillo. (44 g)
- 35 Ejemplo 22b

Preparación del intermediario E/Z-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-acetato de metilo

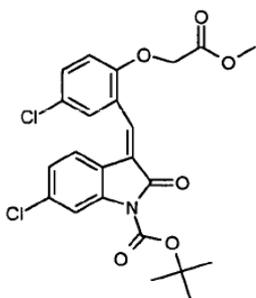
PM 378.21 C₁₈H₁₃Cl₂NO₄

De forma similar al método descrito en el Ejemplo 22b, se hizo reaccionar (4-cloro-2-formilfenoxi)-acetato de metilo (34 g, 149 mmol) con 6-cloroxindol (20,7 g, 124 mmol) y pirrolidina (10,58 g, 149 mmol) en metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (35 g).

5

Ejemplo 22c

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-(5-cloro-2-metoxicarbonilmetoxibenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo

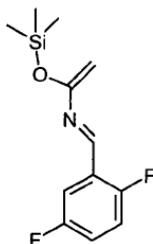
PM 478.33 C₂₃H₂₁Cl₂NO₆

De forma similar al método descrito en el Ejemplo 22c, se hizo reaccionar E/Z-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-fenoxy]-acetato de metilo (35 g, 92,8 mmol) con dterc-butil-dicarbonato (22,3 g, 102 mmol) y DMAP (2,3 g, 18,6 mmol) en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (30 g).

10

15 Ejemplo 22d

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

PM 255.34 C₁₂H₁₅F₂NOSi

A tetrahidrofurano seco (100 mL) se añadió una solución en THF 1 M de LiHMDS (105 mmol, 105 mL) bajo nitrógeno a temperatura ambiente, seguido de la adición de 2,5-difluorobenzaldehído (14,9 g, 105 mmol). Tras agitarse la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió cloruro de trimetilsililo (13,3 mL, 105 mmol) gota a gota. Luego la temperatura de la mezcla se redujo hasta 0 °C en un baño frío de hielo. A esta mezcla se añadió trietilamina (19 mL, 136 mmol) en una porción, seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de acetilo (3,88 mL, 54,4 mmol) en éter de dietilo (300 ml). Se retiró el baño frío y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtró rápidamente en celite bajo nitrógeno, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-(2,5-difluorofenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno como una goma amarilla y se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

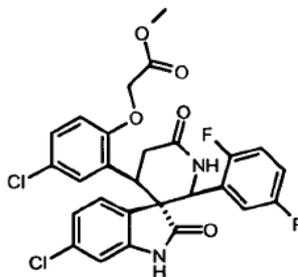
20

25

Ejemplo 22e

30

Preparación del intermediario racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metoxycarbonil-metoxi)-fenil]-2'-[2,5-difluorofenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



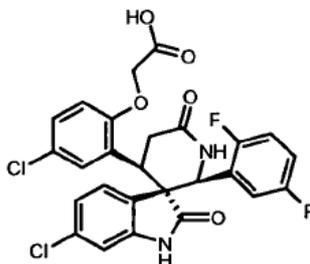
PM 561.37 $C_{27}H_{20}Cl_2F_2N_2O_5$

- 5 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1e, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-(5-cloro-2-metoxycarbonilmetoxi-benciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (9,5 g, 20 mmol) con 1-(2,5-difluoro-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (60 mmol) en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Rendimiento: 1,5 g).
m/z (M+H)⁺: 561

10 Ejemplo 22f

Preparación del intermediario racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxicarbonil-metoxi)-fenil]-2'-[2,5-difluorofenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

15

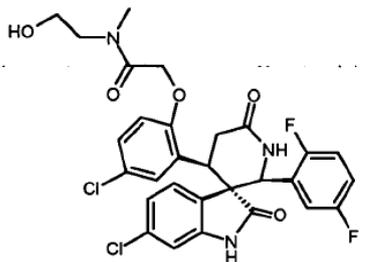


PM 547.35 $C_{26}H_{18}Cl_2F_2N_2O_5$

- 20 Una mezcla de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metoxycarbonil-metoxi)-fenil]-2'-[2,5-difluorofenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (600 mg, 1,07 mmol), NaOH (120 mg, 3 mmol), H₂O (5 mL) y metanol (5 mL) se calentó hasta 60 °C durante 2 h. Luego el metanol se eliminó al vacío. La solución acuosa se acidificó mediante ácido clorhídrico concentrado (1,5 mL) hasta "pH" 2. El precipitado blanco se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (Rendimiento: 500 mg).
m/z (M+H)⁺: 547

25 Ejemplo 22g

Preparación de racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-((2-hidroxi-etil)-metilcarbamoil)-metoxi]-fenil]-2'-[2,5-difluorofenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



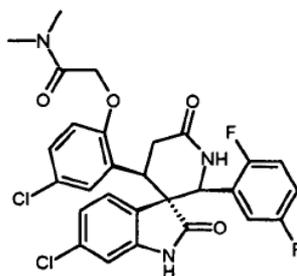
PM 604.44 C₂₉H₂₅Cl₂FN₃O₅

A una mezcla de racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxicarbonilmetoxi)-fenil]-2'-[2,5-difluorofenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (76 mg, 0,14 mmol), 2-metilamino-etanol (0,018 mL, 0,21 mmol), EDC.HCl (40 mg, 0,21 mmol), y HOBT (28 mg, 0,21 mmol) en THF (5 mL) se añadió DIPEA (0,036 mL, 0,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, luego se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Rendimiento: 36 mg).

m/z (M+H)⁺: 604

Ejemplo 23

Preparación de racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-dimetilcarbamoilmetoxi-fenil]-2'-[2,5-difluorofenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



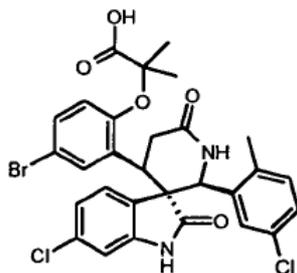
PM 574.42 C₂₈H₂₃Cl₂FN₃O₄

A una mezcla de racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxicarbonilmetoxi)-fenil]-2'-[2,5-difluorofenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (76 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de dimetilamina (17 mg, 0,21 mmol), EDC.HCl (40 mg, 0,21 mmol), y HOBT (28 mg, 0,21 mmol) en THF (5 mL) se añadió DIPEA (0,036 mL, 0,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, luego se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Rendimiento: 10 mg).

m/z (M+H)⁺: 574

Ejemplo 24

Preparación de racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2'-[2,5-difluorofenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

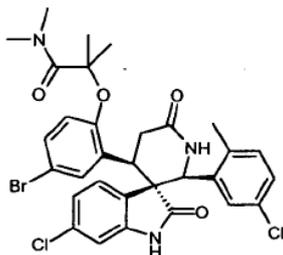


PM 632.34 $C_{29}H_{25}BrCl_2N_2O_5$

- 5 Una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(2-etoxicarbonil-2-metil-etoxy)-fenil]-6-cloro-2'-(5-cloro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (200 mg, 0,3 mmol), NaOH (40 mg, 1 mmol), H₂O (5 mL) y THF (5 mL) se calentó hasta 80 °C durante 2 h. Luego el THF se eliminó al vacío. La solución acuosa se acidificó mediante ácido clorhídrico concentrado (1,5 mL) hasta "pH" 2. El precipitado blanco se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Rendimiento: 100 mg).
m/z (M+H)⁺: 631

10 Ejemplo 25c

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-bromo-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxy)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

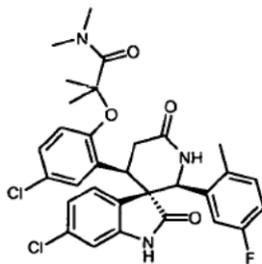


PM 659.41 $C_{31}H_{30}BrCl_2N_3O_4$

- 15 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(2-hidroxicarbonil-2-metiletoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-cloro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (44 mg, 0,07 mmol), clorhidrato de dimetilamina (17 mg, 0,21 mmol), EDC.HCl (20 mg, 0,1 mmol), y HOBt (14 mg, 0,1 mmol) en THF (5 mL) se añadió DIPEA (0,018 mL, 0,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, luego se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Rendimiento: 14 mg).
m/z (M+H)⁺: 659

25 Ejemplo 26a

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxy)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



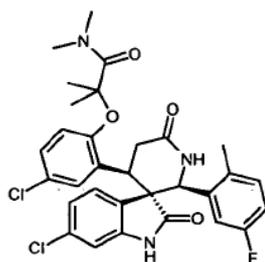
PM 598.51 $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_4$

Una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxicarbonil-2-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona del Ejemplo 1f (150 mg, 0,263 mmol), clorhidrato de dimetilamina (43 mg, 0,526 mmol), EDC.HCl (100 mg, 0,526 mmol), HOBt (71 mg, 0,526 mmol) y DIPEA (204 mg, 1,579 mmol) en THF anhidro (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg).

m/z (M+H)⁺: 598

Ejemplo 26b

Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral



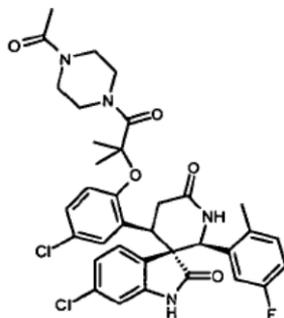
PM 598.51 $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_4$

La separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (R05215923000, 10 mg) se realizó mediante una columna quiral para proporcionar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (1,4 mg) (RO5217765-000) y (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metiletoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (2 mg) (RO5217766-000).

m/z (M+H)⁺: 598

Ejemplo 27

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 681.60 C₃₅H₃₅Cl₂FN₄O₅

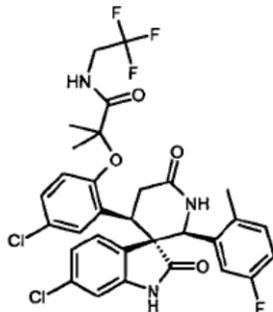
5 Una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxicarbonil-2-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (150 mg, 0,263 mmol), N-acetilpiperazina (67 mg, 0,526 mmol), EDC.HCl (100 mg, 0,526 mmol), HOBt (71 mg, 0,526 mmol) y DIPEA (204 mg, 1,579 mmol) en THF anhidro (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg).

m/z (M+H)⁺:681

10

Ejemplo 28

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-metil-1-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 652.48 C₃₁H₂₇Cl₂F₄N₃O₄

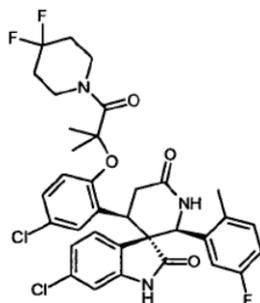
15 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 27, se hizo reaccionar racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxicarbonil-2-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (150 mg, 0,263 mmol) con clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilamina (71 mg, 0,526 mmol), EDC.HCl (100 mg, 0,526 mmol), HOBt (71 mg, 0,526 mmol) y DIPEA (204 mg, 1,579 mmol) en THF anhidro (3 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg).

20

m/z (M+H)⁺: 652

Ejemplo 29a

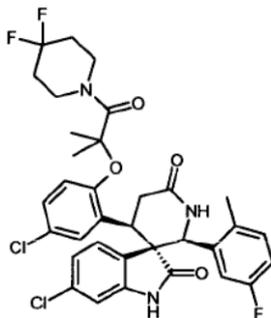
25 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxoetoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

PM 674.55 C₃₄H₃₂Cl₂F₃N₃O₄

- 5 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 27, se hizo reaccionar racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxicarbonil-2-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (150 mg, 0,263 mmol) con clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (83 mg, 0,526 mmol), EDC.HCl (100 mg, 0,526 mmol), HOBT (71 mg, 0,526 mmol) y DIPEA (204 mg, 1,579 mmol) en THF anhidro (3 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg).
m/z (M+H)⁺: 674

10 Ejemplo 29b

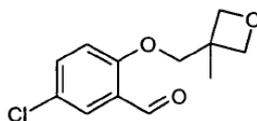
Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxoetoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral

PM 674.55 C₃₄H₃₂Cl₂F₃N₃O₄

- 15 La separación de los dos enantiómeros a partir de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (RO5215926-000, 30 mg) se realizó mediante una columna quiral para proporcionar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (9 mg) (RO5217767-000) y (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (8 mg) (RO5217769-000).
m/z (M+H)⁺: 674

25 Ejemplo 30a

Preparación del intermediario 5-cloro-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-benzaldehído

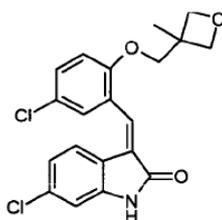
PM 240.69 C₁₂H₁₃ClO₃

Una mezcla de 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído (4,5 g, 29 mmol), tolueno-4-sulfonato de 3-metil-oxetan-3-ilmetilo del Ejemplo 13c (6,4 g, 25 mmol) y K_2CO_3 (8 g, 58 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (40 mL) se calentó hasta 100 °C durante 1 h. Luego la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (50 mL). La solución se lavó con agua, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (5,2 g).

5

Ejemplo 30b

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-benciliden]-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 390.27 $C_{20}H_{17}Cl_2NO_3$

10

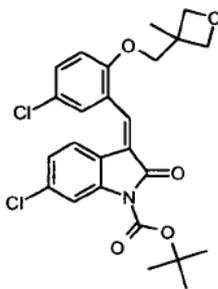
A la mezcla de 5-cloro-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-benzaldehído (2 g, 8,3 mmol) y 6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,27 g, 7,6 mmol) en metanol (20 mL) se añadió pirrolidina (0,6 g, 9,1 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a continuación a 70 °C durante 2 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el precipitado resultante se recogió, se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,3 g).

15

Ejemplo 30c

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo

20



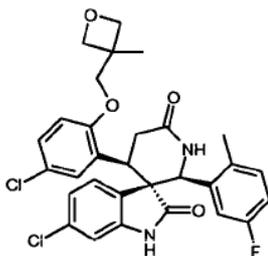
PM 490.39 $C_{25}H_{25}Cl_2NO_5$

A temperatura ambiente, a una solución de E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-benciliden]-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,3 g) en DCM (30 mL) se añadió di-terc-butil-dicarbonato (1,5 g), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (0,072 g). Tras su agitación durante 0,5 h a temperatura ambiente, la solución se lavó con solución acuosa de HCl 0,5 N dos veces, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (2,5 g).

25

Ejemplo 30d

30 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

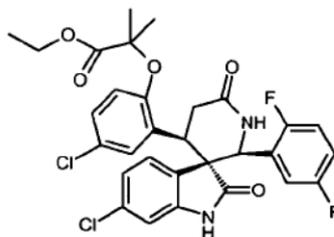


PM 569.47 C₃₀H₂₇Cl₂FN₂O₄

A una solución de 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (7,1 mmol) en tolueno anhidro (7 mL) se añadió E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidroindol-1-carboxilato de terc-butilo (0,7 g, 1,4 mmol). La solución se agitó bajo Ar en un tubo sellado a 140 °C durante 3 h. Cuando la solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía (DCM:CH₃OH = 50:1) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó de nuevo mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg).
m/z (M+H)⁺: 569

Ejemplo 31a

Preparación del intermediario racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-etoxicarbonil-2-metil-etoxi)-fenil]-2'-(2,5-difluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

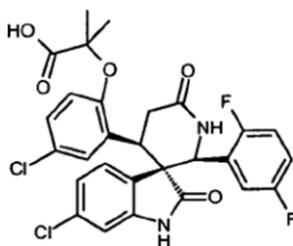


PM 603.45 C₃₀H₂₆Cl₂F₂N₂O₅

A una solución de 1-(2,5-difluoro-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno del Ejemplo 22d (30,8 mmol) en tolueno anhidro (30 mL) se añadió E/Z 6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 1c (8 g, 15,4 mmol). La solución se calentó hasta 80 °C durante 5 h bajo Ar. Cuando la solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía (DCM:CH₃OH = 50:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,7 g).
m/z (M+H)⁺: 603

Ejemplo 31b

Preparación del intermediario racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxycarbonil-2-metil-etoxi)-fenil]-2'-(2,5-difluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 575.40 C₂₈H₂₂Cl₂F₂N₂O₅

Una mezcla de racemato de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-etoxicarbonil-2-metiletoxi)-fenil]-2'-(2,5-difluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (400 mg), NaOH (111 mg), H₂O (5 mL) y THF (10 mL) se

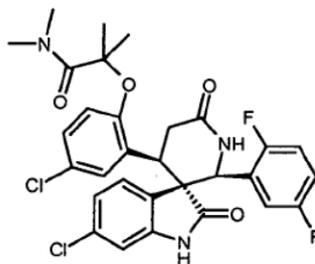
calentó hasta 80°C durante 1 h. Luego se eliminó el THF al vacío. La solución acuosa se acidificó mediante ácido clorhídrico concentrado hasta "pH" 1. El precipitado blanco se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (300 mg).

m/z (M+H)⁺: 575

5

Ejemplo 31c

Preparación de racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(2,5-difluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 602.47 C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₄

10

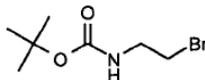
Una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxicarbonil-2-metil-etoxi)-fenil]-2'-(2,5-difluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (100 mg, 0,174 mmol), clorhidrato de dimetilamina (28 mg, 0,348 mmol), EDC.HCl (66 mg, 0,348 mmol), HOBt (47 mg, 0,348 mmol) y DIPEA (135 mg, 1,044 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg).

15

m/z (M+H)⁺: 602

20

Ejemplo 32a Preparación del intermediario (2-Bromo-etil)-carbamato de terc-butilo



PM 224.10 C₇H₁₄BrNO₂

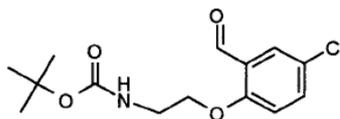
A temperatura ambiente, a una mezcla de di-terc-butil-dicarbonato (17,8 g) y DIPEA (11,6 g) en EtOH (200 mL) se añadió bromhidrato de 2-aminoetilbromuro (20 g). Tras su agitación durante 3 h, la solución se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua tres veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite ligeramente amarillo (15 g).

25

Ejemplo 32b

Preparación del intermediario [2-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-etil]-carbamato de terc-butilo

30



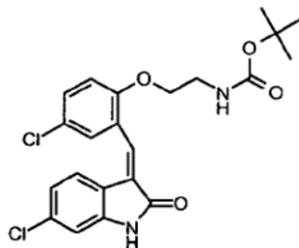
PM 299.76 C₁₄H₁₈ClNO₄

De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1a, se hizo reaccionar (2-bromo-etil)-carbamato de terc-butilo (10 g, 44,8 mmol) con 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (7 g, 44,8 mmol), K₂CO₃ (18,6 g, 134 mmol) y KI (1,48 g, 8,96 mmol) para proporcionar el compuesto del título como un aceite (9,56 g)

35

Ejemplo 32c

Preparación del intermediario E/Z-{2-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-etil}-carbamato de terc-butilo

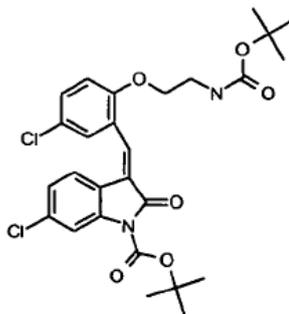
PM 449.34 C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₄

De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1b, se hizo reaccionar [2-(4-cloro-2-formilfenoxi)-etil]-carbamato de terc-butilo (8 g, 27 mmol) con 6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona (4,5 g, 27 mmol) y pirrolidina (2,1 g, 30 mmol) en metanol (70 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (16 g).

5

Ejemplo 32d

Preparación del intermediario E/Z-3-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-5-clorobenciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo

PM 549.46 C₂₇H₃₀Cl₂N₂O₆

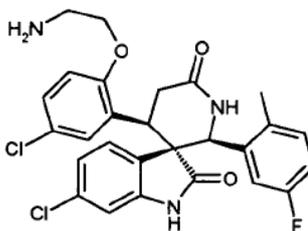
10

De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1c, E/Z-3-[2-(4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-fenoxi)-etil]-carbamato de terc-butilo (12 g, 30, 27 mmol) se hizo reaccionar con di-terc-butildicarbonato (5,8 g, 27 mmol) y DMAP (0,66 g, 5,4 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (12,4 g)

15

Ejemplo 32e

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(2-amino-etoxi) 5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro-3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

PM 528.42 C₂₇H₂₄Cl₂FN₃O₃

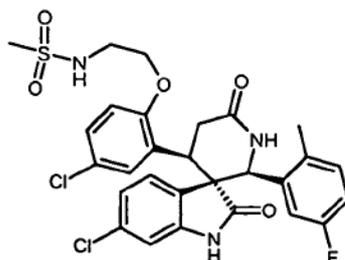
20

De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1e, se hizo reaccionar E/Z-3-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-5-cloro-benciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 7,3 mmol) con 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (29 mmol) en tolueno y luego con ácido trifluoroacético (20 mL) en diclorometano (30 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (130 mg) (RO5246764-000). m/z (M+H)⁺: 528

25

Ejemplo 32f

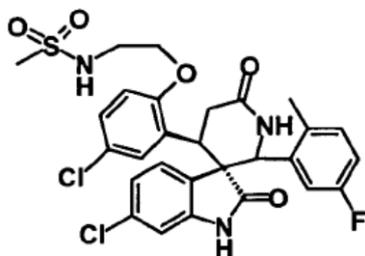
Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilaminoetoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 606.50 C₂₈H₂₆Cl₂FN₃O₅S

- 5 A 0 °C, a una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(2-amino-etoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'-(1H)-diona (40 mg, 0,076 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (85 mg, 0,76 mmol) en DMF (1 mL) se añadió trietilamina lentamente (75 mg, 0,76 mmol). Tras su agitación durante 0,5 h, la mezcla se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg).
- 10 m/z (M+H)⁺: 606
Ejemplo 32g

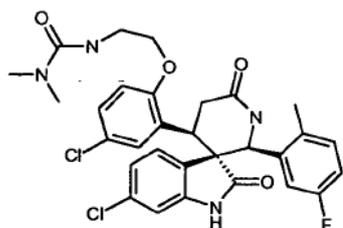
Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilaminoetoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro-[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral



PM 606.50 C₂₈H₂₆Cl₂FN₃O₅S

- 15 La separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona se realizó mediante SFC quiral para proporcionar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (5 mg) (RO5253420-000) y
- 20 (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (5 mg) (RO5253422-000).
m/z (M+H)⁺: 606

- 25 Ejemplo 33 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[2-(3,3-dimetil-ureido)-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 599.49 C₃₀H₂₉Cl₂FN₄O₄

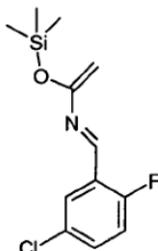
A temperatura ambiente, una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(2-amino-etoxi) 5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (40 mg, 0,076 mmol), cloruro de dimetilcarbamoilo (41 mg, 0,379 mmol) y trietilamina (38 mg, 0,379 mmol) se agitó 0,5 h. Luego la mezcla se filtró, se concentró y el

residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg).

m/z (M+H)⁺: 599

5 Ejemplo 34a

Preparación del intermediario 1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno

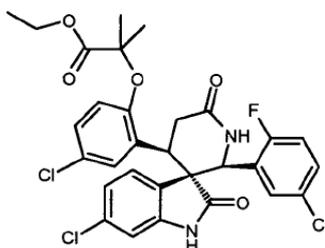


PM 271.80 C₁₂H₁₅ClFNOSi

10 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1d, se hizo reaccionar 2-fluoro-5-clorobenzaldehído (3 g, 19 mmol) con LiHMDS (solución 1 M en THF, 19 mL, 19 mmol), cloruro de trimetilsililo (2,4 mL, 19 mmol), trietilamina (3,44 mL, 24,6 mmol) y cloruro de acetilo (1,75 mL, 24,6 mmol) para proporcionar el compuesto del título y se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

15 Ejemplo 34b

15 Preparación del intermediario racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'- (5-cloro-2-fluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

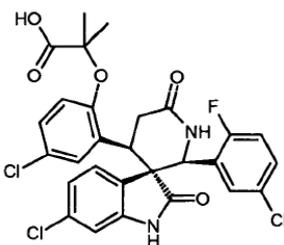


PM 619.91 C₃₀H₂₆Cl₃FN₂O₅

20 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1e, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-metiletoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo preparado en el Ejemplo 1c (1,04 g, 2 mmol) con 1-(2-fluoro-5-clorofenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (10 mmol) en tolueno y luego ácido trifluoroacético en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,48 g).
m/z (M+H)⁺: 619

25 Ejemplo 34c

Preparación del intermediario racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'- (5-cloro-2-fluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

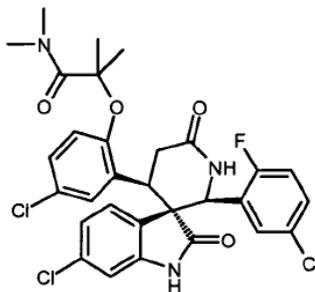


PM 591.86 C₂₈H₂₂Cl₃FN₂O₅

- Una mezcla de racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-metiletoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-fluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (185 mg), NaOH (120 mg), H₂O (15 mL) y metanol (5 mL) se calentó hasta 80 durante 2 h. Luego la mezcla se concentró. La solución acuosa restante se acidificó hasta "pH" 1 mediante una solución acuosa concentrada de HCl. El precipitado blanco se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (150 mg).
m/z (M+H)⁺: 591

Ejemplo 34d

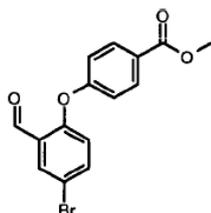
- 10 Preparación de racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(2-fluoro-5-cloro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

PM 618.92 C₃₀H₂₇Cl₃FN₃O₄

- Una mezcla de racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-fluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (30 mg), clorhidrato de dimetilamina (8,5 mg), 4-dimetilaminopiridina (18 mg), EDCI (21 mg) y DIPEA (129 mg) en THF (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego el solvente se eliminó y el residuo se separó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7 mg).
m/z (M+H)⁺: 618.

20 Ejemplo 35a

Preparación del intermediario 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-benzoato de metilo

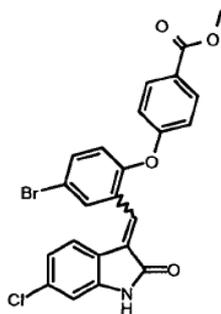
PM 335.16 C₁₅H₁₁BrO₄

- 25 A una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (4,04 g, 20 mmol) (Alfa) en N,N-dimetilacetamida (30 mL) se añadió K₂CO₃ anhidro (2,76 g, 20 mmol), y 4-hidroxibenzoato de metilo (3,1 g, 20 mmol, Aldrich). La mezcla de reacción se calentó hasta 170 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y salmuera. Se separó la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc: hexanos = 1:8, y luego 1:4) para proporcionar 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-benzoato de metilo como un sólido blanco (Rendimiento 6,4 g, 95%).

Se han descrito transformaciones similares en Marsh, G. et al en Eur. J. Org. Chem. 2003, 2566-2576. Los procedimientos se utilizaron con modificaciones menores.

35 Ejemplo 35b

Preparación del intermediario E/Z-4-[4-bromo-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-benzoato de metilo

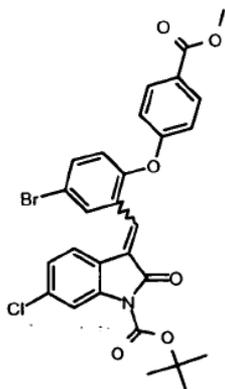


PM 484.74 $C_{23}H_{15}BrClNO_4$

De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1a, se hizo reaccionar 6-cloroxindol (1,6 g, 9,2 mmol) (Crescent) con 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-benzoato de metilo (2,8 g, 8,4 mmol) y pirrolidina en metanol a 90 °C durante 2 h para proporcionar E/Z-4-[4-bromo-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-benzoato de metilo como un sólido amarillo brillante (Rendimiento 3 g, 81 %).

Ejemplo 35c

Preparación del intermediario E/Z-3-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-benciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidroindol-1-carboxilato de terc-butilo

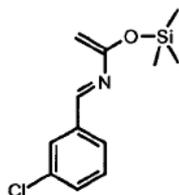


PM 584.86 $C_{28}H_{23}BrClNO_6$

De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1b, se hizo reaccionar E/Z-4-[4-bromo-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-benzoato de metilo (3 g, 6,1 mmol) con di-terc-butil-dicarbonato (1,9 g, 8,7 mmol) (Aldrich) y 4-dimetilaminopiridina para proporcionar E/Z-3-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-benciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido anaranjado (Rendimiento 3,2 g, 88%).

Ejemplo 35d

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



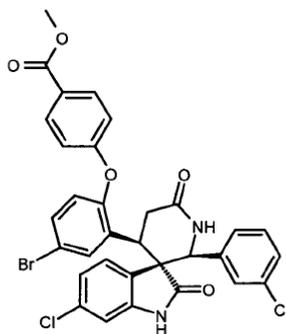
PM 253.81 $C_{12}H_{16}ClNOSi$

A 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,18 mL, 10,5 mmol) (Aldrich) bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió n-butil-litio (2,5 M, 4,2 mL, 10,5 mmol) (Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10

minutos. Luego se añadió tetrahidrofurano seco (30 mL), seguido de la adición de 3-cloro-benzaldehído (1,19 mL, 10,5 mmol) (Aldrich). Después de que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 0,5 h, cloruro de trimetilsililo (1,33 mL, 10,5 mmol) (Aldrich) se añadió gota a gota. Luego la temperatura de la mezcla se redujo hasta 0 °C en un baño frío de hielo. A esta mezcla se añadió trietilamina (1,9 mL, 13,6 mmol) en una porción, seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de acetilo (0,97 mL, 13,6 mmol) en éter de dietilo (50 mL). Se retiró el baño frío, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró rápidamente en celite bajo nitrógeno, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno bruto como una goma amarilla y se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

10 Ejemplo 35e

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxycarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 666.35 C₃₂H₂₃BrCl₂N₂O₅

15

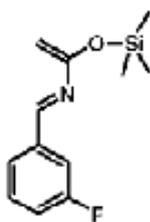
De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1e, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-[5-bromo-2-(4-metoxycarbonilfenoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 2 mmol) con 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (15 mmol) en tolueno y luego con ácido trifluoroacético en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,6 g, 45%).

20 HRMS(ES+) m/z Calculado para C₃₂H₂₃BrCl₂N₂O₅ + H [(M+H)+]: 665,0240, Obtenido: 665,0235

Ejemplo 36a

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

25



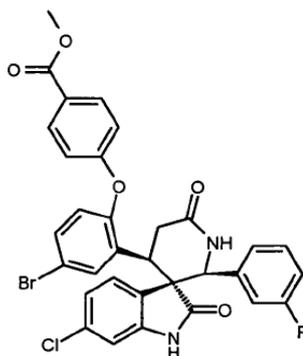
PM 237.35 C₁₂H₁₆FNOSi

De forma similar al método descrito en el ejemplo 35d, se utilizó 3-fluoro-benzaldehído (1,11 mL, 10,5 mmol) (Fluka) como material de partida en lugar de 3-cloro-benzaldehído para la reacción con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,18 mL, 10,5 mmol), n-butil-litio (2,5 M, 4,2 mL, 10,5 mmol), cloruro de trimetilsililo (1,33 mL, 10,5 mmol), trietilamina (1,9 mL, 13,6 mmol) y cloruro de acetilo (0,97 mL, 13,6 mmol) para proporcionar 1-(3-fluorofenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno como una goma amarilla y se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

30

Ejemplo 36b

35 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxycarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



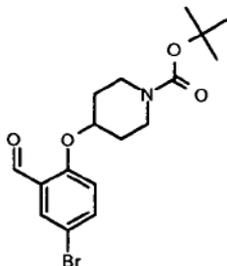
PM 649.90 $C_{32}H_{23}BrClFN_2O_5$

- 5 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1e, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,7 mmol) con 1-(3-fluorofenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (10,5 mmol) en tolueno y luego con ácido trifluoroacético en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,68 g, 58%).
HRMS(ES+) m/z Calculado para $C_{32}H_{23}BrClFN_2O_5 + H [(M+H)^+]$: 649,0536. Obtenido: 649,0538.

Ejemplo 37a

10

Preparación del intermediario 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

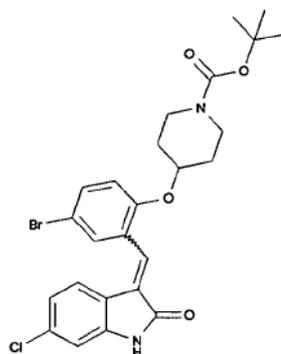


PM 384.27 $C_{17}H_{22}BrNO_4$

- 15 De forma similar al método descrito en el ejemplo 4a, se hizo reaccionar 5-bromosalicilaldehído (5,65 g, 28 mmol) (Aldrich) con 4-(tolueno-4-sulfonilo)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 14 mmol, ASTATECH) y K_2CO_3 en N,N-dimetilformamida para proporcionar 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como una goma amarilla (Rendimiento 5,15 g, 51 %).

20 Ejemplo 37a

Preparación del intermediario E/Z-4-[4-bromo-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

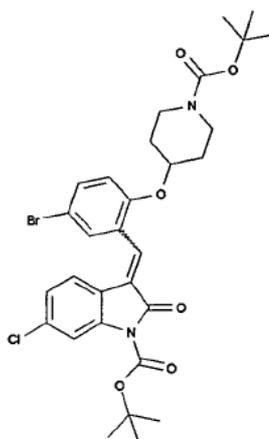


PM 533.85 $C_{25}H_{26}BrClN_2O_4$

- 5 A una mezcla de 6-cloroxindol (4,58 g, 20 mmol) y 4-(4-bromo-2-formil-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 26 mmol) en metanol (50 mL) se añadió piperidina (2,56 mL, 26 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a continuación hasta 100 °C durante 3 h. Tras enfriarse hasta 4 °C, la mezcla se filtró y el precipitado se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo brillante (12,4 g, 90%).

Ejemplo 37c

- 10 Preparación del intermediario E/Z-3-[5-bromo-2-(1-tert-butoxycarbonyl-piperidin-4-iloxy)-benciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo

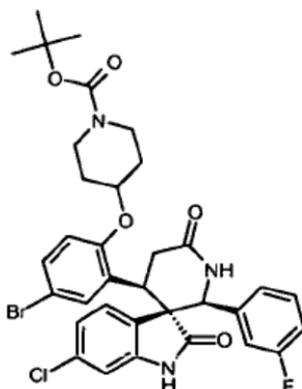


M.W. 633.97 $C_{30}H_{34}BrClN_2O_6$

- 15 A una solución de E/Z-4-[4-bromo-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12,4 g, 23 mmol) en DCM (200 mL) a temperatura ambiente se añadió di-tert-butil-dicarbonato (9,27 g, 42,4 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (0,13 g) y trietilamina (16 mL, 114 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se eliminó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc al 20% : hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (Rendimiento: 10,8 g, 74%).
- 20

Ejemplo 37d

- 25 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-tert-butoxycarbonyl-piperidin-4-iloxy)-fenil]-6-cloro-2'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

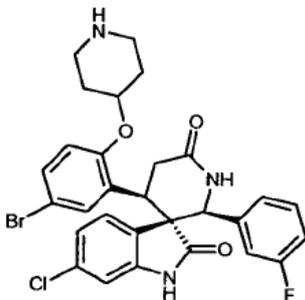


PM 699.01 $C_{34}H_{34}BrClFN_3O_5$

5 A una solución de 1-(3-fluoro-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno del ejemplo 36a (24 mmol) en tolueno (100 mL) se añadió E/Z-3-[5-bromo-2-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-benciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (3,85 g, 6 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 140 °C durante 5 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc 20%-30%: DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (Rendimiento: 0,38 g). HRMS(ES+) m/z Calculado para $C_{34}H_{34}BrClFN_3O_5 + H [(M+H)^+]$: 698,1427. Obtenido: 698,1423.

10 Ejemplo 38a

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 598.90 $C_{29}H_{26}BrClFN_3O_3$

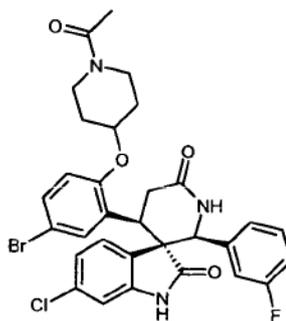
15 A solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (0,35 g, 0,5 mmol) en TFA (2 mL) y diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La solución se diluyó con DCM, se lavó con Na_2CO_3 acuoso 1 N (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (Rendimiento: 0,21 g, 70%).

20

Ejemplo 38b

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-bromo-fenil]-6-cloro-2'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

25



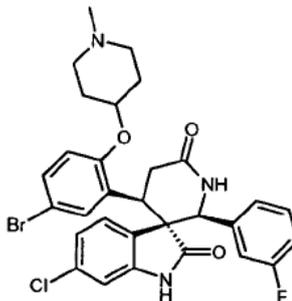
PM 640.93 $C_{31}H_{28}BrClFN_3O_4$

A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (60 mg, 0,1 mmol), cloruro de acetilo (9,4 mg, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió trietilamina (0,027 mL, 0,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, luego se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se trituró en diclorometano y hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (Rendimiento: 43 mg).

HRMS(ES+) m/z Calculado para $C_{31}H_{28}BrClFN_3O_4 + H [(M+H)^+]$: 640,1009. Obtenido: 640,1007

Ejemplo 39

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



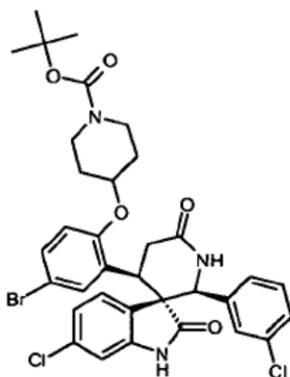
PM 612.92 $C_{30}H_{28}BrClFN_3O_3$

A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (150 mg, 0,25 mmol) en metanol (10 mL) se añadió una solución acuosa (37% en peso, Aldrich) de formaldehído (0,03 mL, 0,38 mmol) y $NaCNBH_3$ (25 mg, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (MeOH: EtOAc: trietilamina = 12: 88: 5) para proporcionar racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona como un sólido blanco (Rendimiento 100 mg, 65%).

HRMS(ES+) m/z Calculado para $C_{30}H_{28}BrClFN_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 612,1060. Obtenido: 612,1059.

Ejemplo 40

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

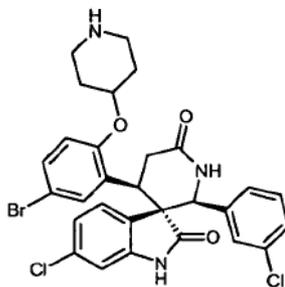


PM 715.47 $C_{34}H_{34}BrCl_2N_3O_5$

- 5 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 37d, se hizo reaccionar 1-(3-cloro-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno del ejemplo 35d (43 mmol) con E/Z-3-[5-bromo-2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-benciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo del ejemplo 37c (10,8 g, 17 mmol) en tolueno a 140 °C durante 5 h para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (Rendimiento: 1,5 g).
HRMS(ES+) m/z Calculado para $C_{34}H_{34}BrCl_2N_3O_5 + H [(M+H)^+]$: 714,1132. Obtenido: 714,1128

Ejemplo 41a

- 10 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

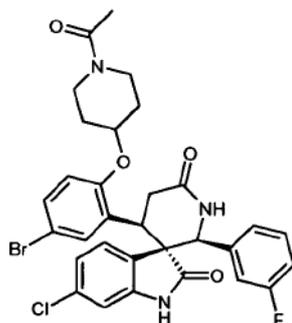


PM 615.36 $C_{29}H_{26}BrCl_2N_3O_3$

- 15 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 38a, se hizo reaccionar racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (0,75 g, 1 mmol) con ácido trifluoroacético en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (Rendimiento: 0,6 g, 93%).

20 Ejemplo 41b

- Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-bromo-fenil]-6-cloro-2'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



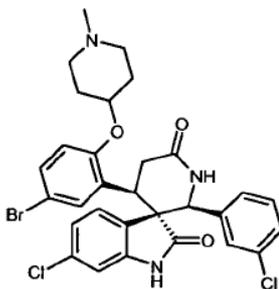
PM 657.39 $C_{31}H_{28}BrCl_2N_3O_4$

- 5 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 38b, se hizo reaccionar racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(4-piperidiniloxy)-fenil]-6-cloro-2'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (85 mg, 0,14 mmol) con cloruro de acetilo (13 mg, 0,17 mmol), trietilamina en tetrahidrofurano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Rendimiento: 43 mg).

HRMS(ES+) m/z Calculado para $C_{31}H_{28}BrCl_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$: 656,0713. Obtenido: 656,0708

10 Ejemplo 42

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-metil-4-piperidiniloxy)-fenil]-6-cloro-2'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



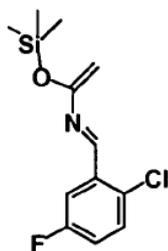
PM 629.38 $C_{30}H_{28}BrCl_2N_3O_3$

- 15 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 39, se hizo reaccionar racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(4-piperidiniloxy)-fenil]-6-cloro-2'-(clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (100 mg, 0,16 mmol) en metanol (10 mL) con solución acuosa (37% en peso, Aldrich) de formaldehído (0,02 mL, 0,24 mmol) y $NaCNBH_3$ (15 mg, 0,24 mmol) en metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Rendimiento 57 mg, 57%).

HRMS(ES+) m/z Calculado para $C_{30}H_{28}BrCl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 628,0764. Obtenido: 628,0765.

Ejemplo 43a

- 25 Preparación del intermediario 1-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno



PM 271.80 $C_{12}H_{15}ClFNOSi$

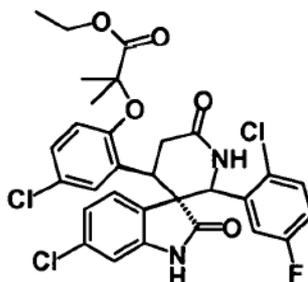
A tetrahidrofurano seco (200 mL) se añadió una solución de THF 1 M de LiHMDS (210 mL, 210 mmol) bajo protección de Ar a temperatura ambiente, seguido de la adición de 2-cloro-5-fluoro-benzaldehído (33 g, 210 mmol). Tras agitarse la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, cloruro de trimetilsililo (26,6 mL, 210 mmol) se añadió gota a gota. Luego la temperatura de la mezcla se redujo hasta 0 °C en un baño frío de hielo. A esta mezcla se

5

10

Ejemplo 43b

Preparación del intermediario racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-metiletoxi)-fenil]-2'-(2-cloro-5-fluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 619.91 $C_{30}H_{26}Cl_3FN_2O_5$

15

De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1e, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 5,76 mmol) con 1-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (23 mmol) en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (400 mg).

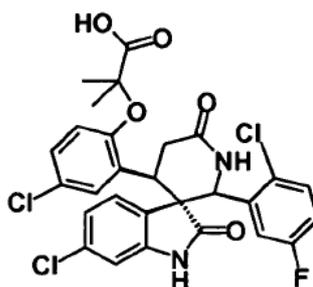
20

m/z (M+H)⁺: 619

Ejemplo 43c

Preparación del intermediario racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(2-cloro-5-fluorofenil)-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxycarbonil-1-metil-etoxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

25



PM 591.86 $C_{28}H_{22}Cl_3FN_2O_5$

30

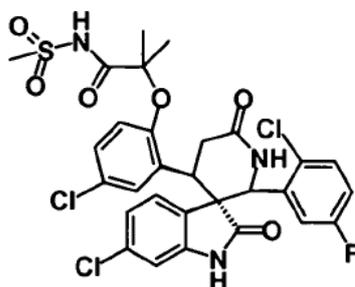
Una mezcla de racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-metiletoxi)-fenil]-2'-(2-cloro-5-fluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (150 mg, 0,24 mmol), NaOH (70 mg, 1,75 mmol), H₂O (2 mL) y THF (6 mL) se calentó hasta 70 °C durante 1 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se concentró y el residuo se acidificó hasta un "pH" 2-3 mediante la adición de HCl concentrado acuoso. El sólido blanco se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título que se utilizó en la reacción del siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

35

m/z (M+H)⁺: 591

Ejemplo 43d

Preparación de racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



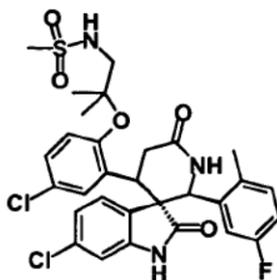
PM 668.96 C₂₉H₂₅Cl₃FN₃O₆S

- 5 Una solución de racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (143 mg, 0,24 mmol) y CDI (78 mg, 0,48 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego a esta solución se añadió una mezcla de metanosulfonamida (475 mg, 5 mmol) y NaH (200 mg, 60%, 5 mmol) en DMF (5 mL), que se había agitado durante 1 h a temperatura ambiente. Tras calentar la mezcla resultante a 60 °C durante 1 h, se vertió en agua (5 mL) y la
- 10 mezcla se acidificó mediante HCl concentrado acuoso, se extrajo con EtOAc dos veces. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg).

m/z (M+H)⁺: 668

15 Ejemplo 44

Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral



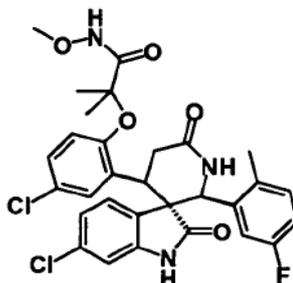
PM 634.56 C₃₀H₃₀Cl₂FN₃O₅S

- 20 A 0 °C, a una solución de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral (20 mg, 0,03 mmol) preparado en el Ejemplo 12b en THF (1 mL) se añadió una solución en tolueno (1 M) de DIBALH (0,18 mL, 0,18 mmol) en una porción. Tras agitarse durante 0,5 h, la mezcla se detuvo con agua. Luego la mezcla se filtró y el filtrado se
- 25 concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9 mg).

m/z (M+H)⁺: 634

Ejemplo 45

- 30 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metoxilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

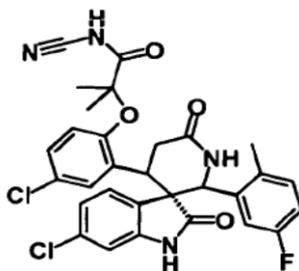


PM 600.48 C₃₀H₂₈Cl₂FN₃O₅

5 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (30 mg, 0,05 mmol) preparado en el Ejemplo 1f, EDCI (20 mg, 0,1 mmol), HOBt (16 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (40 mg, 0,3 mmol) en THF (1 mL) se añadió clorhidrato de ometilhidroxilamina (22 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (11 mg).
 10 m/z (M+H)⁺: 600

Ejemplo 46

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-cianocarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

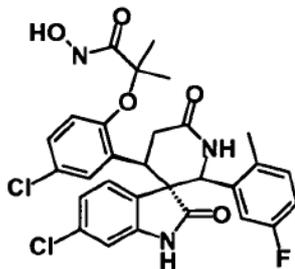


PM 595.46 C₃₀H₂₅Cl₂FN₄O₄

15 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (30 mg, 0,05 mmol) preparado en el Ejemplo 1f, EDCI (20 mg, 0,1 mmol), HOBt (16 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (20 mg, 0,15 mmol) en THF (1 mL) se añadió cianamida (al 50% en H₂O) (20 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (14 mg).
 20 m/z (M+H)⁺: 595

Ejemplo 47

25 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

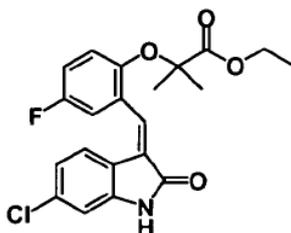


PM 586.45 $C_{29}H_{26}Cl_2FN_3O_5$

5 A una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (30 mg, 0,053 mmol) preparado en el Ejemplo 1f, EDCI (20 mg, 0,1 mmol), HOBt (16 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (40 mg, 0,3 mmol) en THF (1 mL) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (18 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (14 mg).
 10 m/z (M+H)⁺: 586

Ejemplo 48a

Preparación del intermediario E/Z-2-[2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4-fluoro-fenoxi]-2-metil-propionato de etilo

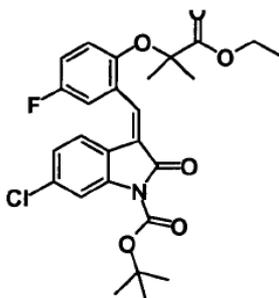


PM 403.84 $C_{21}H_{19}ClFNO_4$

15 A la mezcla de 6-cloroxindol (5,3 g, 31,7 mmol) y 2-(4-fluoro-2-formilfenoxi)-2-metil-propionato de etilo (8 g, 31,7 mmol) en metanol (30 mL) se añadió pirrolidina (2,6 mL, 31,7 mmol) gota a gota. Luego la mezcla se calentó hasta 70 °C durante 3 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el precipitado se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (10 g).
 20

Ejemplo 48b

25 Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-[2-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-5-fluoro-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo

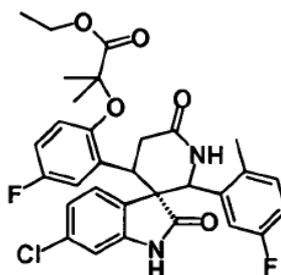


PM 503.96 $C_{26}H_{27}ClFNO_6$

A una solución de E/Z-2-[2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4-fluorofenoxi]-2-metil-propionato de etilo (5 g, 12 mmol) en diclorometano (50 mL) a temperatura ambiente se añadió di-terc-butil-dicarbonato (3,1 g, 14 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (0,15 g, 1,2 mmol). Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, la solución se lavó con HCl acuoso (1 M) y salmuera dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (6,5 g).

Ejemplo 48c

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-fluoro-2-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

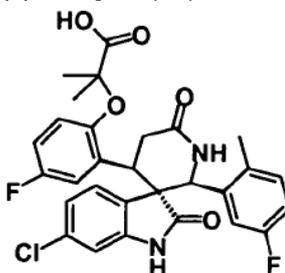


PM 583.04 C₃₁H₂₉ClF₂N₂O₅

De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1e, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-[2-(1-etoxicarbonil-1-metiletoxi)-5-fluoro-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 10 mmol) con 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (40 mmol) en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (800 mg).
m/z (M+H)⁺: 583

Ejemplo 48d

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-fluoro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

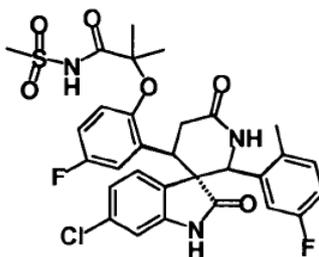


PM 554.98 C₂₉H₂₅ClF₂N₂O₅

Una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-fluoro-2-(1-etoxicarbonil-1-metiletoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (300 mg, 0,52 mmol), NaOH (41 mg, 1,03 mmol), H₂O (1 mL) y THF (10 mL) se calentó hasta 65 °C durante 1 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se concentró y el residuo se acidificó hasta un "pH" 2-3 mediante la adición de HCl concentrado acuoso. El sólido blanco se recogió mediante filtración, se secó para proporcionar el compuesto del título (200 mg).
m/z (M+H)⁺: 555

Ejemplo 48e

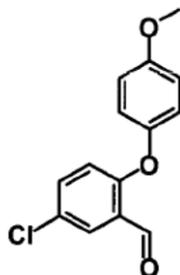
Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-fluoro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

PM 632.09 C₃₀H₂₈ClF₂N₃O₆S

5 Una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-fluoro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metiletoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (100 mg, 0,18 mmol) y CDI (58 mg, 0,36 mmol) en DMF (5 mL) se calentó hasta 60 °C durante 0,5 h. Luego a esta solución se añadió una mezcla de metanosulfonamida (475 mg, 5 mmol) y NaH (200 mg, 60%, 5 mmol) en DMF (5 mL), que se había agitado durante 1 h a temperatura ambiente. Después de agitarse la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, se vertió en agua (5 mL) y la solución acuosa se acidificó hasta un "pH" 2-3 mediante clorhidrato acuoso concentrado. Tras
10 extraer la fase acuosa con EtOAc dos veces, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg).
m/z (M+H)⁺: 632

15 Ejemplo 49a

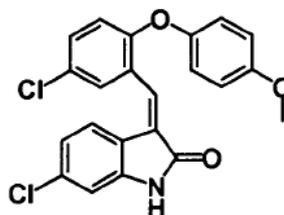
Preparación del intermediario 5-cloro-2-(4-metoxi-fenoxi)-benzaldehído

PM 262.69 C₁₄H₁₁ClO₃

20 A temperatura ambiente, se añadió Na₂CO₃ anhidro (16 g, 0,15 mol) en una mezcla de 4-metoxi-fenol (14,8 g, 0,12 mol) y 5-cloro-2-fluoro-benzaldehído (16 g, 0,10 mol) en N,N-dimetilacetamida (100 mL). Tras someter la mezcla a reflujo durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente. Luego se añadieron DCM y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con NaOH acuoso (1 N) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (16 g).
25

Ejemplo 49b

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(4-metoxi-fenoxi)-benciliden]-1,3-dihidro-indol-2-ona

PM 412.28 C₂₂H₁₅Cl₂NO₃

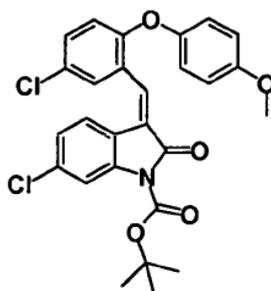
30

A la mezcla de 6-cloroxindol (8,3 g, 49,7 mmol) y 5-cloro-2-(4-metoxifenoxi)-benzaldehído (13 g, 49,7 mmol) en metanol (100 mL) se añadió pirrolidina (4,1 mL, 49,5 mmol) gota a gota. Luego se calentó la mezcla a 70 °C durante 3 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el precipitado se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (15,5 g).

5

Ejemplo 49c

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(4-metoxi-fenoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo



PM 512.39 $C_{27}H_{23}Cl_2NO_5$

10

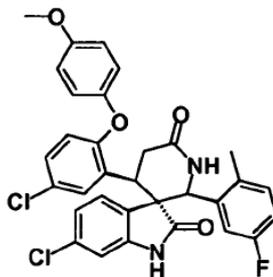
A una solución de E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(4-metoxi-fenoxi)-benciliden]-1,3-dihidro-indol-2-ona (15,5 g, 38 mmol) en diclorometano (100 mL) a temperatura ambiente se añadió di-terc-butil-dicarbonato (12,3 g, 56 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (0,46 g, 3,8 mmol). Tras agitarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, la solución se lavó con una solución 1 M de HCl y salmuera dos veces, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (16,5 g).

15

Ejemplo 49d

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

20



PM 591.47 $C_{32}H_{25}Cl_2FN_2O_4$

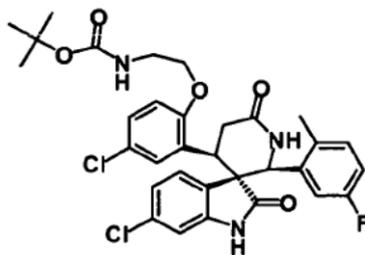
De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1e, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(4-metoxi-fenoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 10 mmol) con 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (50 mmol) en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (160 mg).

25

m/z (M+H)⁺: 591

30 Ejemplo 50a

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

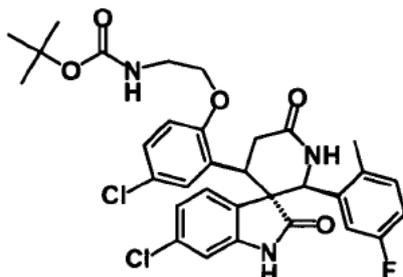


PM 628.53 $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_5$

- 5 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1e, se hizo reaccionar E/Z-3-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-5-cloro-benciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (8 g, 14,6 mmol) preparado en el Ejemplo 32d con 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (43,8 mmol) en tolueno (22 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (830 mg).
m/z (M+H)⁺: 628

10 Ejemplo 50b

Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-terc-butoxicarbonilaminoetoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral



PM 628.53 $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_5$

15

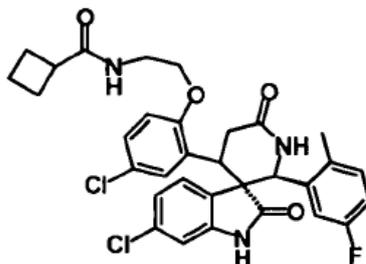
La separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (40 mg), se realizó mediante SFC quiral para proporcionar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-terc-butoxicarbonilaminoetoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (R05252565-00 0,13 mg) y (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (R05252566-000,1 0 mg).
m/z (M+H)⁺: 628

20

Ejemplo 51

25

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[(2-ciclobutanocarbonilamino)-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

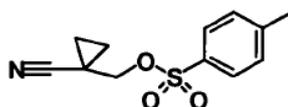


PM 610.52 $C_{32}H_{30}Cl_2FN_3O_4$

- 5 A temperatura ambiente, una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(2-amino-etoxi)5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (100 mg, 0,189 mmol) preparado en el Ejemplo 32e, ácido ciclobutanocarboxílico (98 mg, 0,948 mmol), EDC.HCl (181 mg, 0,948 mmol), HOBt (128 mg, 0,948 mmol) y DIPEA (245 mg, 1,897 mmol) en DMF anhidro (4 mL) se agitó durante toda la noche. Luego la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (19 mg).
m/z (M+H)⁺: 610

10 Ejemplo 52a

Preparación del intermediario tolueno-4-sulfonato de 1-ciano-ciclopropilmetilo

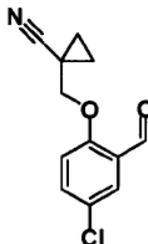


PM 251.31 C₁₂H₁₃NO₃S

- 15 A 0 °C, a una solución de 1-hidroximetil-ciclopropanocarbonitrilo (3,7 g, 38 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL) se añadió piridina (3,62 g, 45,8 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (7,27 g, 38 mmol). Tras agitarse durante 3 h, la solución se concentró y el residuo se utilizó durante la reacción del siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

20 Ejemplo 52b

Preparación del intermediario 1-(4-cloro-2-formil-fenoximetil)-ciclopropanocarbonitrilo



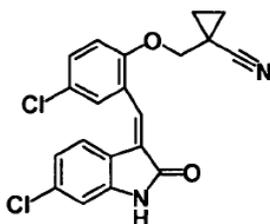
PM 235.67 C₁₂H₁₀ClNO₂

- 25 A una solución de tolueno-4-sulfonato de 1-ciano-ciclopropilmetilo bruto en DMF (30 mL) se añadió 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído (5,9 g, 38 mmol) y K₂CO₃ (10,5 g, 76 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se situó en un tubo sellado y se irradió mediante un reactor de microondas a 75 °C durante 30 min. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua. La solución se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con agua, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite negro (4,76 g). El aceite se utilizó durante la reacción del siguiente paso directamente, sin ninguna purificación adicional.

30

Ejemplo 52c

Preparación del intermediario E/Z-1-[4-Cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoximetil]-ciclopropanocarbonitrilo



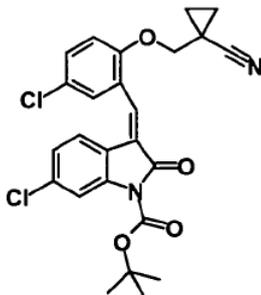
PM 385.25 C₂₀H₁₄Cl₂N₂O₂

35

De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1b, se hizo reaccionar 1-(4-cloro-2-formilfenoximetil)-ciclopentanocarbonitrilo (4,7 g, 20 mmol) con 6-cloroxindol (2,78 g, 16,67 mmol) y pirrolidina (1,54 g, 21,67 mmol) en metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (3,43 g).

5 Ejemplo 52d

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-ciano-ciclopropilmetoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidroindol-1-carboxilato de terc-butilo

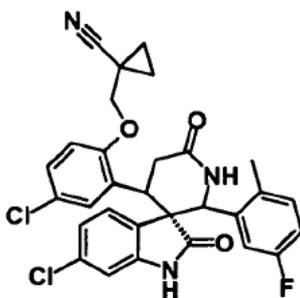


PM 485.37 $C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_4$

10 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1c, se hizo reaccionar E/Z-1-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-fenoximetil]-ciclopropanocarbonitrilo (3,43 g, 8,93 mmol) con di-terc-butil-dicarbonato (4,68 g, 21,44 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,109 g, 0,893 mmol) en CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título como un aceite rojo (4 g).

15 Ejemplo 52e

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-ciano-2-ciclopropil-metoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

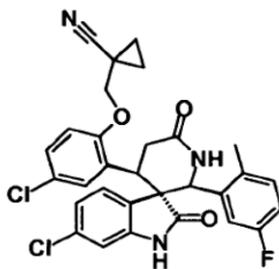


PM 564.45 $C_{30}H_{24}Cl_2FN_3O_3$

20 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1e, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-ciano-ciclopropilmetoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 8,25 mmol) con 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (40 mmol) en tolueno (40 mL) y luego con ácido trifluoroacético (10 mL) en diclorometano (30 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg).
m/z (M+H)⁺: 564

Ejemplo 52f

30 Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-ciano-2-ciclopropilmetoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral

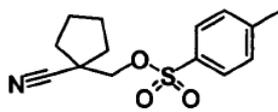
PM 564.45 C₃₀H₂₄Cl₂FN₃O₃

5 La separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-ciano-2-ciclopropilmetoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (40 mg) se realizó mediante SFC quiral para proporcionar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-ciano-2-ciclopropil-metoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (9 mg) (R05259160-000) y (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-ciano-2-ciclopropil-metoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro [3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (5 mg) (R05259161-000).

10 m/z (M+H)⁺: 564

Ejemplo 53a

Preparación del intermediario tolueno-4-sulfonato de 1-ciano-ciclopentilmetilo

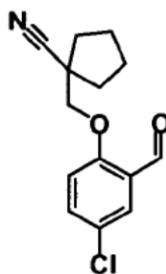
PM 279.36 C₁₄H₁₇NO₃S

15 A 0 °C, a una solución de 1-hidroximetil-ciclopentanocarbonitrilo (10 g, 79,9 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se añadió piridina (6,3 g, 79,9 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (12,18 g, 63,9 mmol). Tras agitarse durante 3 h, la solución se concentró y el residuo se utilizó durante la reacción del siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

20

Ejemplo 53b

Preparación del intermediario 1-(4-cloro-2-formil-fenoximetil)-ciclopentanocarbonitrilo

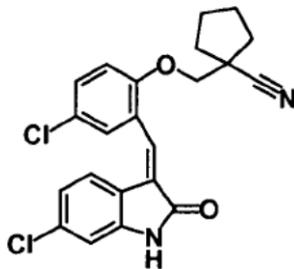
PM 263.73 C₁₄H₁₄ClNO₂

25 A una solución de tolueno-4-sulfonato de 1-ciano-ciclopentilmetilo bruto en DMF (70 mL) se añadió 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (12,48 g, 80 mmol) y K₂CO₃ (13,25 g, 96 mmol). Tras calentarse a 100 °C durante 3 h, la mezcla de reacción se vertió en agua. La solución se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con agua, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (17,4 g). El aceite se utilizó durante la reacción del siguiente paso directamente, sin ninguna purificación adicional.

30

Ejemplo 53c

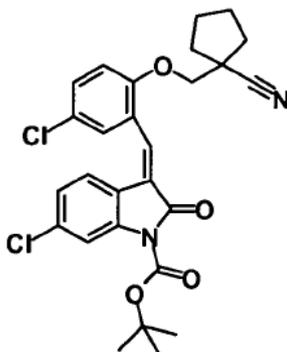
Preparación de E/Z-1-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoximetil]-ciclopentanocarbonitrilo



PM 413.31 $C_{22}H_{18}Cl_2N_2O_2$

- 5 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1b, 1-(4-cloro-2-formilfenoximetil)-ciclopentanocarbonitrilo (17,4 g, 66 mmol) se hizo reaccionar con 6-cloroxindol (8,5 g, 51 mmol) y pirrolidina (4,69 g, 66 mmol) en metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (19 g).
Ejemplo 53d

- 10 Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-ciano-ciclopentilmetoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidroindol-1-carboxilato de terc-butilo

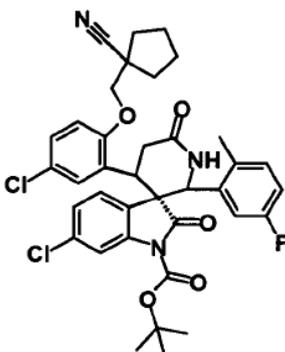


PM 513.43 $C_{27}H_{26}Cl_2N_2O_4$

- 15 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1c, se hizo reaccionar E/Z-1-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-fenoximetil]-ciclopentanocarbonitrilo (19 g, 46 mmol) con di-terc-butil-dicarbonato (15 g, 69 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,56 g, 4,6 mmol) en CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (14 g).

Ejemplo 53e

- 20 Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-cianociclopentil-metoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidin]-1-carboxilato de terc-butilo

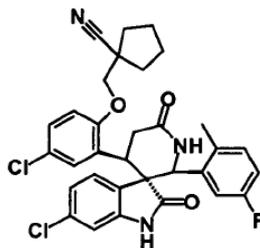


PM 692.62 $C_{37}H_{36}Cl_2FN_3O_5$

5 A una solución de 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (30 mmol) en tolueno (30 mL) se añadió E/Z-6-Cloro-3-[5-cloro-2-(1-cianociclopentilmetoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (6 g, 11,7 mmol). Luego la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante toda la noche. Tras enfriarse la solución hasta temperatura ambiente, se añadió metanol. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (500 mg).
m/z (M+H)⁺: 692

Ejemplo 53f

10 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-ciano-ciclopentilmetoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

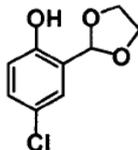


PM 592.50 C₃₂H₂₈Cl₂FN₃O₃

15 Se disolvió racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-ciano-ciclopentil-metoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidin]-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg) en ácido trifluoroacético (5 mL). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 0,5 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante recristalización para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (38 mg).
m/z (M+H)⁺: 592

Ejemplo 54a

Preparación del intermediario 4-Cloro-2-[1,3]dioxolan-2-il-fenol

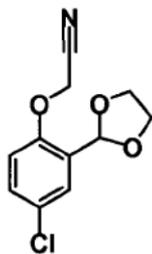


PM 200.62 C₉H₉ClO₃

25 Una mezcla de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (20,0 g, 0,128 mol), etano-1,2-diol (40,0 g, 0,644 mol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,44 g, 2,56 mmol) disuelto en tolueno (200 mL) se sometió a reflujo durante 40 h con un Dean-Stark para eliminar el agua. Tras enfriarse la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió EtOAc (200 mL). Luego la fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo (24,6 g).

Ejemplo 54b

35 Preparación del intermediario (4-Cloro-2-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-acetonitrilo



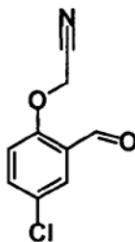
PM 239.66 C₁₁H₁₀ClNO₃

5 A temperatura ambiente, se añadió 2-cloroacetoni-trilo (12 g, 0,16 mol) en una mezcla de 4-cloro-2-[1,3]dioxolan-2-il-fenol (24,6 g, 0,123 mol) y K₂CO₃ (34 g, 0,246 mol) en DMF (150 mL). Tras calentarse la mezcla de reacción hasta 100 °C durante 3 h y enfriarse hasta temperatura ambiente, se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces, se lavó con una solución de K₂CO₃ saturada, agua, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro para proporcionar (4-cloro-2-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-acetoni-trilo bruto. El producto bruto se utilizó durante el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

10

Ejemplo 54c

Preparación del intermediario (4-cloro-2-formil-fenoxi)-acetoni-trilo



PM 195.61 C₉H₆ClNO₂

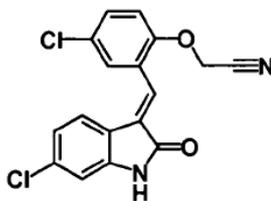
15

A temperatura ambiente, una mezcla de (4-cloro-2-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-acetoni-trilo (28,68 g, 0,12 mol) y ácido trifluoroacético (41,04 g, 0,36 mol) en EtOAc (500 mL) se agitó durante toda la noche. Luego la solución se lavó con agua, solución de NaHCO₃ saturado dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró para proporcionar el producto bruto (22 g). El producto bruto se utilizó directamente durante el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

20

Ejemplo 54d

Preparación del intermediario E/Z-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-acetoni-trilo



PM 345.19 C₁₇H₁₀Cl₂N₂O₂

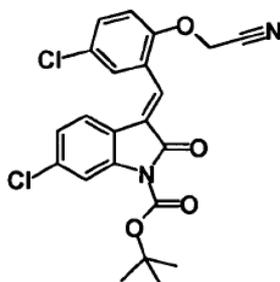
25

A la mezcla de 6-cloroxindol (18,4 g, 0,110 mol) y (4-cloro-2-formil-fenoxi)-acetoni-trilo (21,5 g, 0,110 mol) en metanol (200 mL) se añadió pirrolidina (8,60 g, 0,121 mol) gota a gota. Luego la mezcla se calentó hasta 70°C durante 2 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El precipitado se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (8,5 g).

30

Ejemplo 54e

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-(5-cloro-2-cianometoxi-benciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo

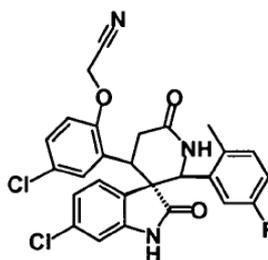


PM 445.31 $C_{22}H_{18}Cl_2N_2O_4$

5 A una solución de E/Z-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-acetonitrilo (8,10 g, 23,46 mmol) en diclorometano (100 mL) a temperatura ambiente se añadió di-terc-butil-dicarbonato (6,15 g, 28,16 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (0,86 g, 7,037 mmol). Tras agitarse la mezcla de reacción a
10 Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo (8,70 g).

Ejemplo 54f

15 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-cianometoxi-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

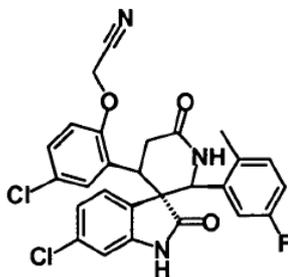


PM 524.38 $C_{27}H_{20}Cl_2FN_3O_3$

20 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 10d, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-(5-cloro-2-cianometoxi-benciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 11 mmol) con 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (44 mmol) en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg).
m/z (M+H)⁺: 524

Ejemplo 54g

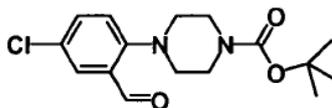
25 Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-cianometoxi-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro [3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral

PM 524.38 C₂₇H₂₀Cl₂FN₃O₃

- 5 LA separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-cianometoxi-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (70 mg), se realizó mediante SFC quiral para proporcionar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-cianometoxi-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (18 mg) (RO5259573-000) y (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-cianometoxi-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (30 mg) (RO5259574-000).
- 10 m/z (M+H)⁺:524

Ejemplo 55a

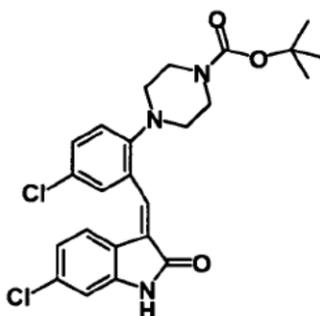
Preparación del intermediario 4-(4-cloro-2-formil-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

PM 324.81 C₁₆H₂₁ClN₂O₃

- 15 Una mezcla de 5-cloro-2-fluoro-benzaldehído (10 g, 63 mmol), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (12 g, 63 mmol), K₂CO₃ (17 g, 123 mmol) en DMF (60 mL) se calentó hasta 150°C durante 2 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (300 mL) y se repartió entre éter de dietilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (9 g).
- 20

Ejemplo 55b

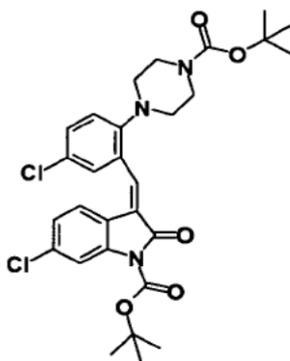
- 25 Preparación del intermediario E/Z-4-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenil]-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

PM 474.39 C₂₄H₂₅Cl₂N₃O₃

- 30 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1b, se hizo reaccionar 4-(4-cloro-2-formilfenil)-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (8 g, 25 mmol) con 6-cloroxindol (4,1 g, 25 mmol) y pirrolidina (1,8 g, 25 mmol) en metanol (50 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (11 g).

Ejemplo 55c

5 Preparación del intermediario E/Z-3-[2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-5-clorobenciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo

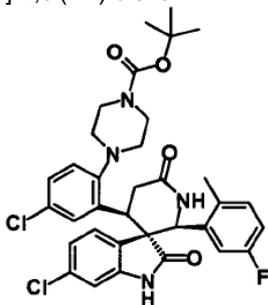


PM 574.51 C₂₉H₃₃Cl₂N₃O₅

10 A temperatura ambiente, a una solución de E/Z-4-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-fenil]-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (11 g, 23 mmol) en diclorometano (100 mL) se le añadió di-terc-butildicarbonato (5,6 g, 25 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (2 g, 16 mmol). Tras agitarse durante 1 h, la mezcla se lavó mediante una solución 1 N de HCl dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (8 g).

Ejemplo 55d

15 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 653.59 C₃₄H₃₅Cl₂FN₄O₄

20 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1e, se hizo reaccionar E/Z-3-[2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-5-cloro-benciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 5,2 mmol) con 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (14 mmol) en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (600 mg).

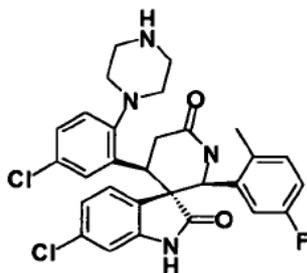
m/z (M+H)⁺: 653

25

Ejemplo 55e

30 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(piperazin-1-il)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro [3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

30

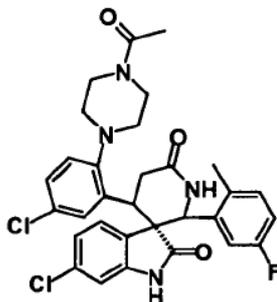


PM 553.47 C₂₉H₂₇Cl₂FN₄O₂

5 A temperatura ambiente, se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) a una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'-(1H)-diona (280 mg, 0,43 mmol) en DCM (10 mL). Tras agitarse durante 2 h, la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaOH 1N y agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo (230 mg).

10 Ejemplo 55f

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 595.51 C₃₁H₂₉Cl₂FN₄O₃

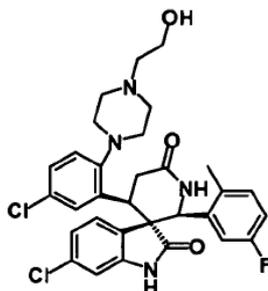
15

A temperatura ambiente, a una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(piperazin-1-il)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (30 mg, 0,054 mmol) en THF se añadió anhídrido acético (6 mg, 0,06 mmol). Tras agitarse durante 1 h, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg).

20 m/z (M+H)⁺: 595

Ejemplo 56

25 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



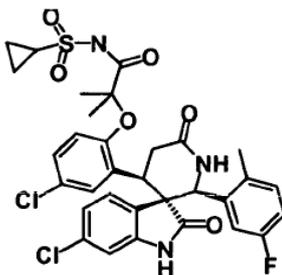
PM 597.52 C₃₁H₃₁Cl₂FN₄O₃

Una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(piperazin-1-il)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (50 mg, 0,09 mmol), 2-yodo-etanol (155 mg, 0,9 mmol) y Et₃N (18 mg, 0,18 mmol) en acetona (1 mL) se calentó hasta 80°C durante 1 h. Luego la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (26 mg).

5 m/z (M+H)⁺: 597

Ejemplo 57

10 Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-ciclopropanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxoetoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral



PM 674.58 C₃₂H₃₀Cl₂FN₃O₆S

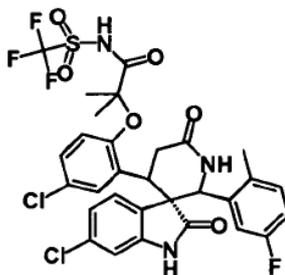
15 Una solución de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metiletoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral (45 mg, 0,079 mmol) preparada en el Ejemplo 12a y CDI (26 mg, 0,16 mmol) en DMF (0,5 mL) se calentó hasta 60°C durante 2 h. Luego a esta solución se añadió una mezcla de ciclopropanosulfonamida (48 mg, 0,4 mmol) y NaH (13 mg, 60%, 0,3 mmol) en DMF (1 mL), que se había agitado durante 1 h a temperatura ambiente. Tras agitarse la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en agua (5 mL) y la solución acuosa se acidificó hasta un "PH" 2-3 mediante la adición de una solución de ácido clorhídrico concentrado. Tras extraer la fase acuosa con EtOAc dos veces, los extractos combinados se

20 secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y el residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (38 mg).

m/z (M+H)⁺: 674

Ejemplo 58

25 Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-trifluorometanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxoetoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral



PM 702.51 C₃₀H₂₅Cl₂F₄N₃O₆S

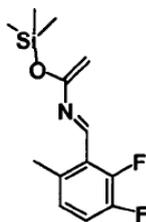
30 Una solución de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metiletoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral (120 mg, 0,21 mmol) preparado en el Ejemplo 12a y CDI (68 mg, 0,42 mmol) en DMF (5 mL) se calentó hasta 65°C durante 2 h. Luego a esta solución se añadió una mezcla de trifluoro-metanosulfonamida (314 mg, 2,10 mmol) y NaH (84 mg, 60%, 2,10 mmol) en DMF (5 mL), que se había agitado durante 2 h a temperatura ambiente. Tras agitarse la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h,

35 se vertió en agua y la fase acuosa se acidificó hasta un "PH" 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. Tras extraerse la fase acuosa con EtOAc dos veces, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (14 mg).

40 m/z (M+H)⁺: 702

Ejemplo 59a

Preparación del intermediario 1-(2,3-difluoro-6-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno

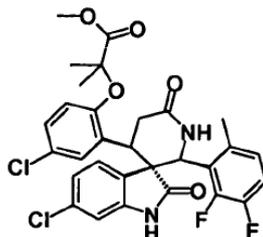


PM 269.37 C₁₃H₁₇F₂NOSi

- 5 A tetrahidrofurano seco (15 mL) se añadió una solución 1 M en THF de LiHMDS (24,7 mmol, 24,7 mL) bajo protección de Ar a temperatura ambiente, seguido de la adición de 5,6-difluoro-2-metil-benzaldehído (3,86 g, 24,7 mmol). Tras agitarse la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió cloruro de trimetilsililo (3,1 mL, 24,7 mmol) gota a gota. Luego la temperatura de la mezcla se redujo hasta 0°C en un baño frío de hielo. A esta mezcla se añadió trietilamina (4,47 mL, 32 mmol) en una porción, seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de acetilo (2,35 mL, 32 mmol) en éter de dietilo (30 mL). Se retiró el baño frío, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se filtró rápidamente en celite bajo nitrógeno, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-(2,3-difluoro-6-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno bruto como una goma amarilla y se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

15 Ejemplo 59b

Preparación del intermediario racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metoxicarbonil-1-metiletoxi)-fenil]-2'-(2,3-difluoro-6-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



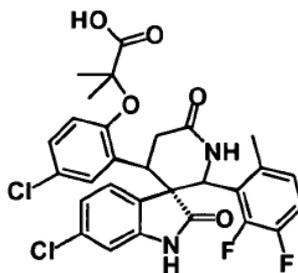
PM 603.45 C₃₀H₂₆Cl₂F₂N₂O₅

- 20 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 1e, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-metoxicarbonil-1-metil-etoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 5,94 mmol) con 1-(2,3-difluoro-6-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (18 mmol) en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (510 mg).

25 m/z (M+H)⁺: 603

Ejemplo 59c

- 30 Preparación del intermediario racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxycarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(2,3-difluoro-6-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



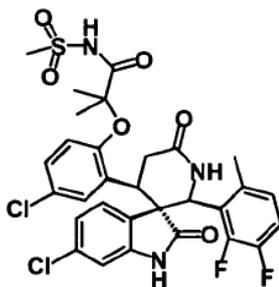
PM 589.43 C₂₉H₂₄Cl₂F₂N₂O₅

Una mezcla de racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metoxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(2,3-difluoro-6-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (110 mg, 0,18 mmol), NaOH (15 mg, 0,375 mmol), H₂O (2 mL) y metanol (5 mL) se calentó hasta 80 °C durante 2 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se acidificó hasta un "pH" 1-2 mediante la adición de una solución acuosa concentrada de HCl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se lavó con éter dos veces para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg).

m/z (M+H)⁺: 589

Ejemplo 59d

Preparación de racemato de (2'R, 3S, 4'R)-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(2,3-difluoro-6-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



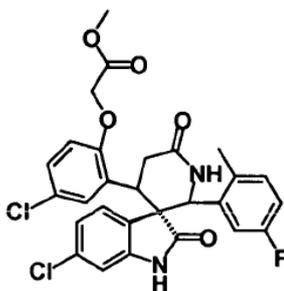
PM 666.53 C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₆S

Una solución de racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(2,3-difluoro-6-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (30 mg, 0,05 mmol) y CDI (16,2 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 mL) se calentó hasta 60°C durante 2 h. Luego a esta solución se añadió una mezcla de metanosulfonamida (28,5 mg, 0,3 mmol) y NaH (10 mg, 60%, 0,25 mmol) en DMF (0,5 mL), que se había agitado durante 2 h a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h, se vertió en agua y la solución acuosa se acidificó hasta un "PH" 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. Tras extraerse la fase acuosa con EtOAc dos veces, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (25 mg).

m/z (M+H)⁺: 666

Ejemplo 60a

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metoxicarbonil-metoxi)-fenil]-2'-[5-difluoro-2-metil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



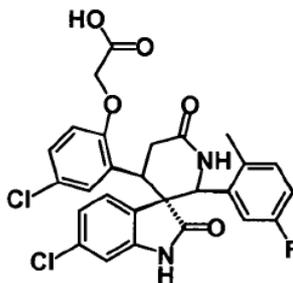
PM 557.41 C₂₈H₂₃Cl₂FN₂O₅

De forma similar al método descrito en el Ejemplo 10d, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-(5-cloro-2-metoxicarbonilmetoxi-benciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 6,2 mmol) con 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (18 mmol) en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (700 mg).

m/z (M+H)⁺: 557

Ejemplo 60b

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxicarbonil-metoxi)-fenil]-2'-[5-fluoro-2-metil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

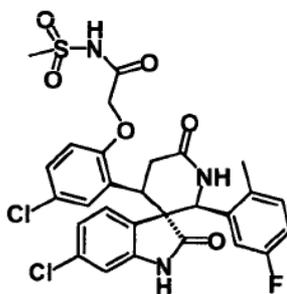


PM 543.38 C₂₇H₂₁Cl₂FN₂O₅

- 5 Una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metoxicarbonilmetoxi)-fenil]-2'-[5-difluoro-2-metil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (300 mg, 0,54 mmol), NaOH (43 mg, 1,07 mmol), H₂O (5 mL) y metanol (10 mL) se calentó hasta 80 °C durante 2 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se acidificó hasta "pH" 1-2 mediante la adición de una solución de HCl concentrada. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (280 mg).
 10 m/z (M+H)⁺: 543

Ejemplo 60c

- 15 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-[5-fluoro-2-metil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

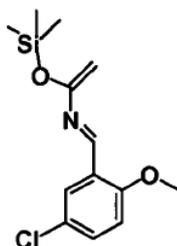


PM 620.49 C₂₈H₂₄Cl₂FN₃O₆S

- 20 Una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxicarbonilmetoxi)-fenil]-2'-[5-fluoro-2-metil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (300 mg, 0,55 mmol) y CDI (178 mg, 1,1 mmol) en DMF (5 mL) se calentó hasta 70°C durante 1 h. Luego a esta solución se añadió una mezcla de metanosulfonamida (313 mg, 3,3 mmol) y NaH (110 mg, 60%, 2,75 mmol) en DMF (3 mL), que se había agitado durante 1 h a temperatura ambiente. Tras agitarse la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 min., se vertió en agua y la solución acuosa se acidificó hasta "PH" 2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. Tras extraerse la fase acuosa con EtOAc dos veces, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y el residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg).
 25 m/z (M+H)⁺: 620

- 30 Ejemplo 61a

Preparación del intermediario 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno

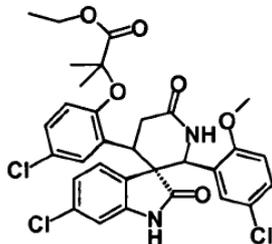


PM 283.83 C₁₃H₁₈ClNO₂Si

5 A tetrahidrofurano seco (50 mL) se añadió una solución 1 M en THF de LiHMDS (45 mmol, 45 mL) bajo protección de Ar a temperatura ambiente, seguido de la adición de 5-cloro-2-metoxi-benzaldehído (7,65 g, 45 mmol). Tras agitarse la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió cloruro de trimetilsililo (5,6 mL, 45 mmol) gota a gota. Luego la temperatura de la mezcla se redujo hasta 0 °C en un baño frío de hielo. A esta mezcla se añadió trietilamina (8,1 mL, 58,5 mmol) en una porción, seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de acetilo (4,17 mL, 58,5 mmol) en éter de dietilo (200 mL). Se retiró el baño frío, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se filtró rápidamente en celite bajo nitrógeno, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno bruto como una goma amarilla y se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

15 Ejemplo 61b

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metoxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 631.95 C₃₁H₂₉Cl₃N₂O₆

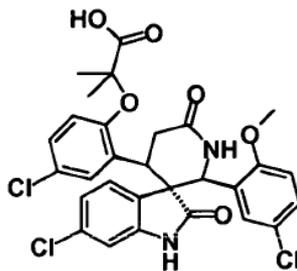
20 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 10d, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (7 g, 13,5 mmol) con 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (45 mmol) en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (850 mg).

m/z (M+H)⁺: 631

25

Ejemplo 61c

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metoxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 603.89 C₂₉H₂₅Cl₃N₂O₆

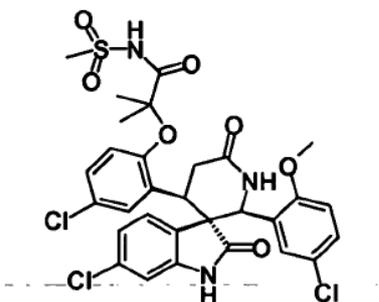
30

Una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-metiletoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metoxi-fenil) espiro-[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (150 mg, 0,24 mmol), NaOH (20 mg, 0,48 mmol), H₂O (3 mL) y THF (10 mL) se calentó hasta 65 durante 2 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se concentró y el residuo se acidificó hasta un "pH" 2-3 mediante la adición de una solución de HCl concentrada. El precipitado se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg).

m/z (M+H)⁺: 603

10 Ejemplo 61d

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



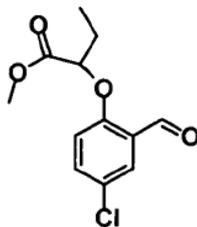
PM 680.99 C₃₀H₂₈Cl₃N₃O₇S

Una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metoxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (122 mg, 0,2 mmol) y CDI (65 mg, 0,4 mmol) en DMF (5 mL) se calentó hasta 60°C durante 2 h. Luego a esta solución se añadió una mezcla de metanosulfonamida (144 mg, 1,2 mmol) y NaH (48 mg, 60%, 1,2 mmol) en DMF (5 mL), que se había agitado durante 3 h a temperatura ambiente. Tras agitarse la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en agua (5 mL) y la solución acuosa se acidificó hasta un "PH" 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. Tras extraerse la fase acuosa con EtOAc dos veces, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y el residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (11 mg).

m/z (M+H)⁺: 680

Ejemplo 62a

Preparación del intermediario 2-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-butirato de metilo

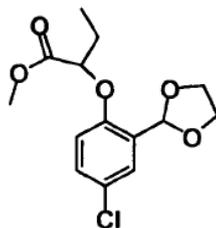


PM 256.69 C₁₂H₁₃ClO₄

Una mezcla de 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído (156 g, 1 mol), 2-bromo-butirato de metilo (271 g, 1,5 mol), KI (2 g, 0,012 mol) y K₂CO₃ (276 g, 2 mol) en DMF (500 mL) se calentó hasta 130°C durante 2 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (240 g).

Ejemplo 62b

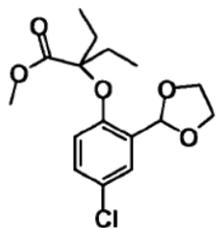
Preparación del intermediario 2-(4-cloro-2-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-butirato de metilo

PM 300.74 C₁₄H₁₇ClO₅

- 5 Una mezcla de 2-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-butirato de metilo (50 g, 0,195 mol), etilenglicol (89 mL, 1,56 mol) y ácido p-toluenosulfonato (2,8 g, 16,5 mmol) en tolueno (400 mL) se sometió a reflujo con una trampa de Dean-Stark unida para eliminar el agua. Tras 3 h, la reacción se enfrió y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite ligeramente amarillo (40 g).

Ejemplo 62c

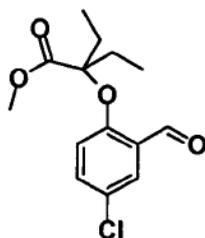
- 10 Preparación del intermediario 2-(4-cloro-2-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-2-etil-butirato de metilo

PM 328.80 C₁₆H₂₁ClO₅

- 15 Se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (60 mL, 60 mmol, 1 M en THF) a una solución de 2-(4-cloro-2-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-butirato de metilo (15 g, 50 mmol) en THF anhidro (150 mL) a -78 °C. Tras agitarse la mezcla durante 15 min., se añadió yodoetano (9,3 g, 60 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Luego la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el producto bruto como un aceite (16 g).

20 Ejemplo 62d

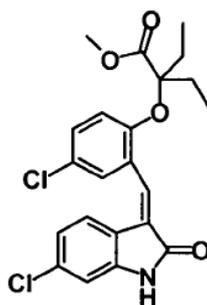
Preparación del intermediario 2-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-2-etil-butirato de metilo

PM 284.74 C₁₄H₁₇ClO₄

- 25 Una solución de 2-(4-cloro-2-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-2-etil-butirato de metilo (16 g, 48,8 mmol) en ácido trifluoroacético (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego la mezcla se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con una solución de NaOH 1 N, agua, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (13 g).

30 Ejemplo 62e

Preparación del intermediario E/Z-2-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-2-etilbutirato de metilo

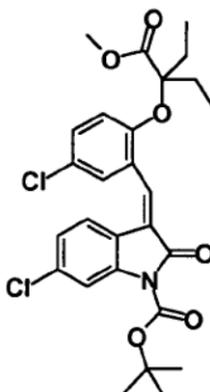


PM 434.32 $C_{22}H_{21}Cl_2NO_4$

- 5 A la mezcla de 6-cloroxindol (8,3 g, 49,7 mmol) y 2-(4-cloro-2-formilfenoxi)-2-etil-butirato de metilo (13 g, 45,8 mmol) en metanol (200 mL) se añadió pirrolidina (4,1 mL, 49,7 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a continuación a 70°C durante 2 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el precipitado se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (15,5 g).

Ejemplo 62f

- 10 Preparación del intermediario E/Z-3-[5-cloro-2-(1-etil-1-metoxicarbonil-propoxi)-benciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidroindol-1-carboxilato de terc-butilo

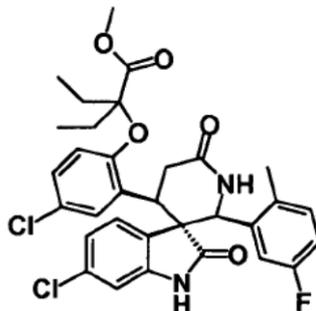


PM 534.44 $C_{27}H_{29}Cl_2NO_6$

- 15 A una solución de E/Z-2-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-2-etil-butirato de metilo (15,5 g, 36 mmol) en diclorometano (200 mL) a temperatura ambiente se añadió di-terc-butil-dicarbonato (8,6 g, 39 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (0,4 g, 3,3 mmol). Tras agitarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, la solución se lavó con HCl 1 M y salmuera dos veces, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (15 g).

- 20 Ejemplo 62g

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metoxicarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

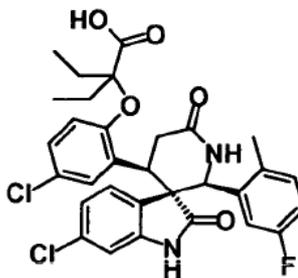


PM 613.52 $C_{32}H_{31}Cl_2FN_2O_5$

- 5 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 10d, se hizo reaccionar E/Z-3-[5-cloro-2-(1-metoxicarbonil-1-etilpropoxi)-benciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (7,6 g, 15 mmol) con 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (60 mmol) en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,2 g).
m/z (M+H)⁺: 613

10 Ejemplo 62h

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-hidroxicarbonilpropoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

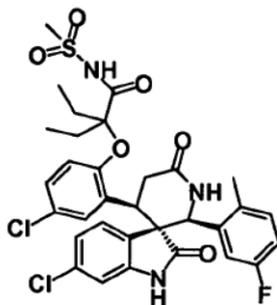


PM 599.49 $C_{31}H_{29}Cl_2FN_2O_5$

- 15 Una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metoxicarbonilpropoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (200 mg, 0,33 mmol), LiOH.H₂O (69 mg, 1,16 mmol), H₂O (2 mL) y metanol (20 mL) se sometió a reflujo durante 2 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se concentró y el residuo se acidificó hasta un "pH" 2-3 mediante la adición de una solución de HCl concentrada. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (57 mg).
m/z (M+H)⁺: 599

Ejemplo 62i

- 25 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

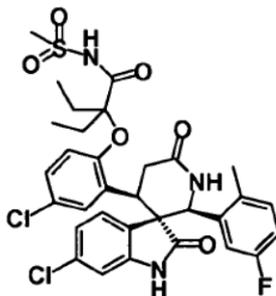


PM 676.60 C₃₂H₃₂Cl₂FN₃O₆S

5 Una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-hidroxicarbonilpropoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (30 mg, 0,05 mmol) y CDI (20 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 mL) se calentó hasta 60 °C durante 2 h. Luego, a esta solución se añadió una mezcla de metanosulfonamida (28 mg, 0,3 mmol) y NaH (12 mg, 60%, 0,3 mmol) en DMF (1 mL), que se había agitado durante 2 h a temperatura ambiente. Tras agitarse la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en agua y la solución acuosa se acidificó hasta un "PH" 1-2 mediante la adición de una solución de HCl concentrada. La fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg).
10 m/z (M+H)⁺: 676

15 Ejemplo 62j

Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral

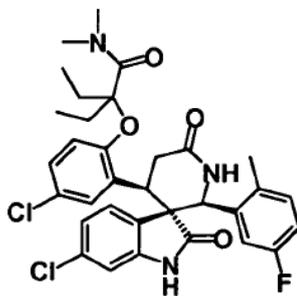


PM 676.60 C₃₂H₃₂Cl₂FN₃O₆S

20 La separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro [3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (400 mg) se realizó mediante SFC quiral para proporcionar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (130 mg) (RO5306899-000) y (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonilpropoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (110 mg) (RO5306900-000).
25 m/z (M+H)⁺: 676 102

30 Ejemplo 63a

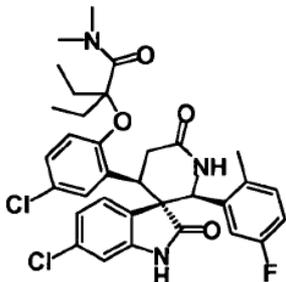
Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-dimetilcarbamoil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

PM 626.56 C₃₃H₃₄Cl₂FN₃O₄

- 5 A temperatura ambiente, una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-hidroxi-carbonilpropoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (50 mg, 0,084 mmol) preparado en el Ejemplo 62h, clorhidrato de dimetilamina (13,5 mg, 0,17 mmol), HATU (63,5 mg, 0,17 mmol) y DMAP (40,8 mg, 0,33 mmol) en DMF (2 mL) se agitó durante 5 h. Luego la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera dos veces, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título
- 10 como un sólido blanco (40 mg).
m/z (M+H)⁺: 626

Ejemplo 63b

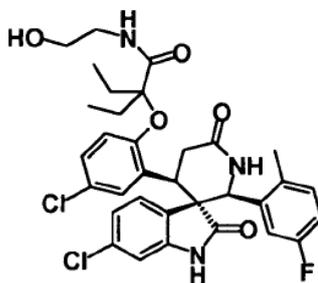
- 15 Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-dimetilcarbamoilpropoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral

PM 626.56 C₃₃H₃₄Cl₂FN₃O₄

- 20 La separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-dimetilcarbamoil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (30 mg), se realizó mediante SFC quiral para proporcionar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-dimetilcarbamoil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (11 mg) (R05314967-000) y (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-dimetilcarbamoil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (10 mg) (R05314968-000).
- 25 m/z (M+H)⁺: 626

Ejemplo 64

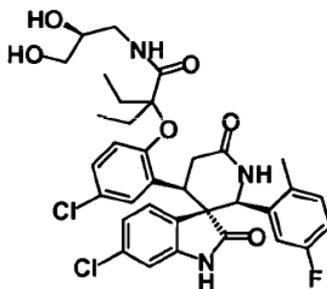
- 30 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

PM 642.56 C₃₃H₃₄Cl₂FN₃O₅

- 5 A temperatura ambiente, una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-hidroxi-carbonilpropoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (50 mg, 0,084 mmol), etanolamina (10 mg, 0,17 mmol), HATU (63,5 mg, 0,17 mmol) y DMAP (40,8 mg, 0,33 mmol) en DMF (2 mL) se agitó durante 5 h. Luego la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada dos veces, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg).
- 10 m/z (M+H)⁺: 642

Ejemplo 65a

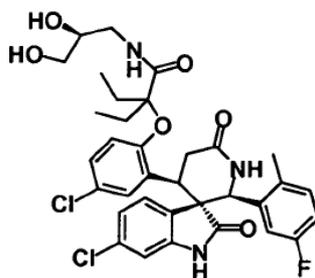
- 15 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-((S)-2,3-dihidroxi-propilcarbamoyl)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

PM 672.59 C₃₄H₃₆Cl₂FN₃O₆

- 20 A temperatura ambiente, una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[1-etil-5-cloro-2-(1-hidroxycarbonilpropoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (50 mg, 0,084 mmol), (S)3-amino-1,2-propanodiol (27 mg, 0,3 mmol), HATU (114 mg, 0,30 mmol) y DMAP (72 mg, 0,59 mmol) en DMF (2 mL) se agitó durante 5 h. Luego la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con una solución saturada de NaCl dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg).
- 25 m/z (M+H)⁺: 672 104

Ejemplo 65b

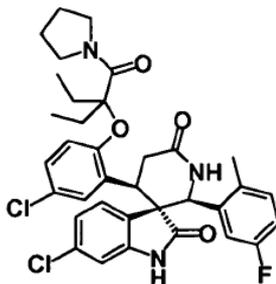
- 30 Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-((S)-2,3-dihidroxi-propilcarbamoyl)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral

PM 672.59 C₃₄H₃₆Cl₂FN₃O₆

5 La separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-[1-etil-1-((S)-2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-propoxi]-fenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (30 mg), se realizó mediante SFC quiral para proporcionar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-[1-etil-1-((S)-2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-propoxi]-fenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (10 mg) (R05314969-000) y (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-[1-etil-1-((S)-2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-propoxi]-fenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un
10 sólido blanco (13 mg) (R05314970-000).

Ejemplo 66a

15 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-[1-etil-1-(pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

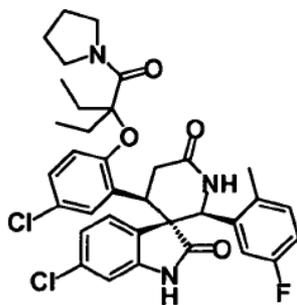
PM 652.60 C₃₅H₃₆Cl₂FN₃O₄

20 A temperatura ambiente, una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-(1-etil-1-hidroxicarbonilpropoxi)-fenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (50 mg, 0,084 mmol), pirrolidina (12 mg, 0,17 mmol), HATU (63,5 mg, 0,17 mmol) y DMAP (40,8 mg, 0,33 mmol) en DMF (2 mL) se agitó durante 5 h. Luego la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg).

25 m/z (M+H)⁺: 652

Ejemplo 66b

30 Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-[1-etil-1-(pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral

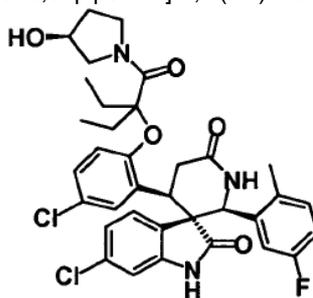


PM 652.60 C₃₅H₃₆Cl₂FN₃O₄

5 La separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-chloro-2-[1-etil-1-(pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (30 mg), se realizó mediante SFC quiral para proporcionar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-chloro-2-[1-etil-1-(pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (10 mg) (R05315526-000) y quiral (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-chloro-2-[1-etil-1-(pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona como un sólido blanco (10 mg) (R05315527-000).
10 m/z (M+H)⁺: 652

Ejemplo 67a

15 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-chloro-2-[1-etil-1-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

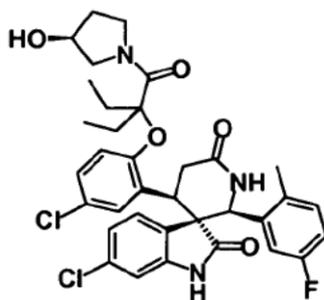


PM 668.60 C₃₅H₃₆Cl₂FN₃O₅

20 A temperatura ambiente, una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-chloro-2-(1-etil-1-hidroxicarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (120 mg, 0,2 mmol), (S)-3-hidroxi-pirrolidina (35 mg, 0,4 mmol), HATU (152 mg, 0,4 mmol) y DMAP (73 mg, 0,6 mmol) en DMF (2 mL) se agitó durante 4 h. Luego la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl dos veces, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg).
25 m/z (M+H)⁺: 668

Ejemplo 67b

30 Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-chloro-2-[1-etil-1-(S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral

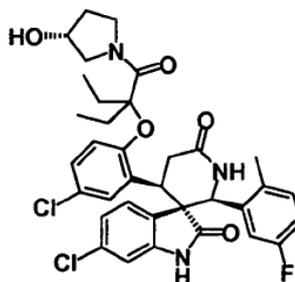


PM 668.60 C₃₅H₃₆Cl₂FN₃O₅

- 5 La separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-[1-etil-1-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil}-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6' (1H)-diona (30 mg), se realizó mediante SFC quiral para proporcionar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-[1-etil-1-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil}-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6' (1H)-diona quiral como un sólido blanco (10 mg) (RO5317810-000) y (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-[1-etil-1-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil}-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6' (1H)-diona quiral como un sólido blanco (10 mg) (RO5317813-000).
10 m/z (M+H)⁺: 668

Ejemplo 68a

- 15 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-[1-etil-1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil}-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6' (1H)-diona

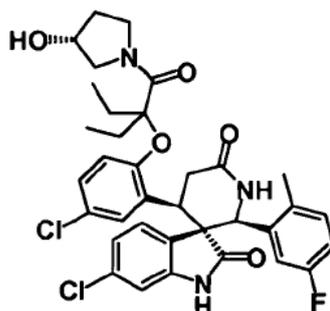


PM 668.60 C₃₅H₃₆Cl₂FN₃O₅

- 20 A temperatura ambiente, una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-hidroxicarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (120 mg, 0,2 mmol), R-3-hidroxi-pirrolidina (35 mg, 0,4 mmol), HATU (152 mg, 0,4 mmol) y DMAP (73 mg, 0,6 mmol) en DMF (2 mL) se agitó durante 4 h. Luego la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg).
25 m/z (M+H)⁺: 668

Ejemplo 68b

- 30 Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-[1-etil-1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil}-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral

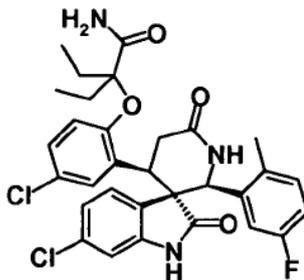


PM 668.60 C₃₅H₃₆Cl₂FN₃O₅

- 5 La separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-[1-etil-1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonyl)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6' (1H)-diona (30 mg), se realizó mediante SFC quiral para proporcionar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-[1-etil-1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonyl)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6' (1H)-diona quiral como un sólido blanco (10 mg) (R05317816-000) y (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-[1-etil-1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonyl)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6' (1H)-diona quiral como un sólido blanco (10 mg) (R05317818-000).
- 10 m/z (M+H)⁺: 668

Ejemplo 69a

- 15 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-carbamoil-1-etilpropoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

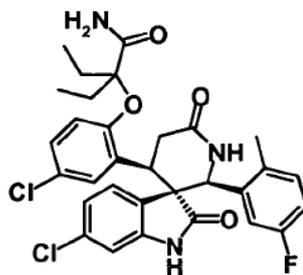


PM 598.51 C₃₁H₃₀Cl₂FN₃O₄

- 20 A temperatura ambiente, una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-(1-etil-1-hidroxicarbonyl-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (100 mg, 0,167 mmol), NH₃ en THF (8,5 mg, 0,5 mmol), HATU (100 mg, 0,25 mmol) y DMAP (60 mg, 0,50 mmol) en DMF (3 mL) se agitó durante 4 h. Luego la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con una solución saturada de NaCl dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó en columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg).
- 25 m/z (M+H)⁺:598

Ejemplo 69b

- 30 Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-(1-carbamoil-1-etilpropoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral

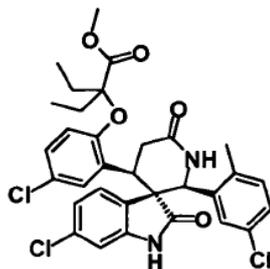


PM 598.51 $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_4$

5 La separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-carbamoyl-1-
 etilpropoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (50 mg), se realizó mediante
 SFC quiral para proporcionar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-carbamoyl-1-etil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-
 fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (15 mg) (RO5324251-000) y (2'R,
 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-carbamoyl-1-etil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-
 2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (15 mg) (RO5324253-000).
 10 m/z (M+H)⁺: 598

Ejemplo 70a

15 Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metoxicarbonil-propoxi)-fenil]-
 2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

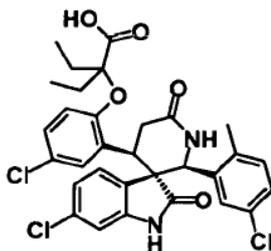


PM 629.97 $C_{32}H_{31}Cl_3N_2O_5$

20 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 10d, se hizo reaccionar E/Z-3-[5-cloro-2-(1-metoxicarbonil-1-etil-
 propoxi)-benciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (2,63 g, 4,9 mmol) preparado en el
 Ejemplo 62f con 1-(5-cloro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (20 mmol) preparado en el Ejemplo 13b
 en tolueno (20 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (600 mg).
 m/z (M+H)⁺: 629

Ejemplo 70b

25 Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-hidroxicarbonil-propoxi)-fenil]-
 2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

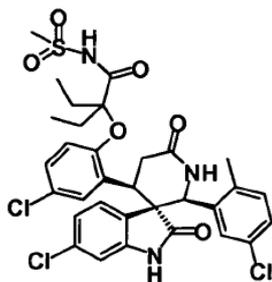


PM 615.95 $C_{31}H_{29}Cl_3N_2O_5$

Una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metoxicarbonil-propoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (100 mg, 0,159 mmol), LiOH (19,87 mg, 0,8 mmol), H₂O (2 mL) y metanol (3 mL) se calentó hasta 40 °C durante 4 h. Luego se eliminó el metanol mediante vacío. La solución acuosa se acidificó hasta un "PH" 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se recogió mediante filtración y se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg).
m/z (M+H)⁺: 615

Ejemplo 70d

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

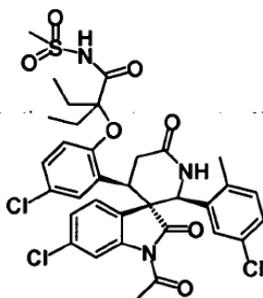


PM 693.05 C₃₂H₃₂Cl₃N₃O₆S

Una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-hidroxicarbonilpropoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (150 mg, 0,244 mmol) y CDI (80 mg, 0,49 mmol) en DMF (2 mL) se calentó hasta 60 °C durante 2 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. En un frasco separado, una mezcla de metanosulfonamida (231 mg, 2,44 mmol) y NaH (78 mg, 60%, 1,95 mmol) se agitó en DMF (3 mL) a temperatura ambiente durante 2 h, y luego la mezcla resultante se añadió a la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se vertió en agua y el "pH" se acidificó hasta 2-3 mediante la adición de una solución de HCl concentrada. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces, los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y el residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg).
m/z (M+H)⁺: 692

Ejemplo 71a

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-1-acetil-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

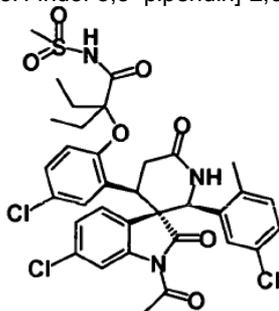


PM 735.09 C₃₄H₃₄Cl₃N₃O₇S

A temperatura ambiente, a una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (400 mg, 0,58 mmol) y anhídrido acético (71 mg, 0,69 mmol) en DCM (20 mL) se añadió DMAP (7 mg, 0,06 mmol) lentamente. Tras agitarse la mezcla durante 2 h, la solución se lavó mediante solución de HCl 0,5 N dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg).

Ejemplo 71b

Preparación del intermediario (2'S, 3S, 4'R)-1-acetil-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral



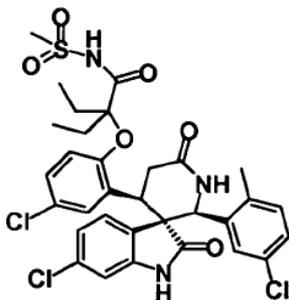
PM 735.09 C₃₄H₃₄Cl₃N₃O₇S

- 5 La separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-1-acetil-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (50 mg), se realizó mediante SFC quiral para proporcionar (2'S, 3S, 4'R)-1-acetil-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (15 mg) (R05319795-000).

10 m/z (M+H)⁺: 734

Ejemplo 71c

- 15 Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-1-acetil-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral



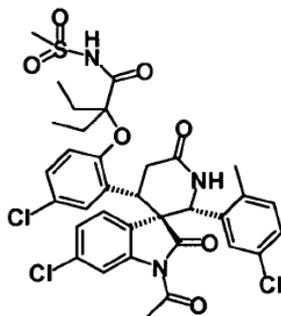
PM 693.05 C₃₂H₃₂Cl₃N₃O₆S

- 20 A temperatura ambiente, una mezcla de (2'S, 3S, 4'R)-1-acetil-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral (20 mg, 0,027 mmol) (R05319795-000), NaOH (2 mg, 0,05 mmol), H₂O (0,5 mL) y metanol (2 mL) se agitó durante toda la noche. Luego se eliminó el metanol mediante vacío. La solución acuosa se acidificó mediante la adición de HCl concentrado hasta "pH" 1-2 y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg).

25 m/z (M+H)⁺: 692

Ejemplo 72a

- 30 Preparación del intermediario (2'R, 3R, 4'S)-1-acetil-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral

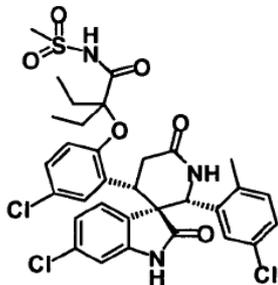


PM 735.09 $C_{34}H_{34}Cl_3N_3O_7S$

5 En la separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-1-acetil-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'-(1H)-diona (50 mg) mediante SFC quiral del Ejemplo 70b, se obtuvo (2'R, 3R, 4'S)-1-acetil-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'-(1H)-diona quiral como segundo producto: un sólido blanco (15 mg) (RO5319796-000).
m/z (M+H)⁺: 734

10 Ejemplo 72b

Preparación de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'-(1H)-diona quiral

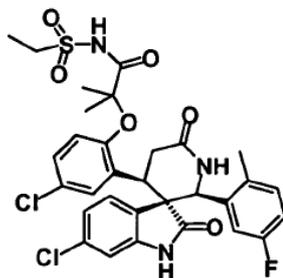


PM 693.05 $C_{32}H_{32}Cl_3N_3O_6S$

15 A temperatura ambiente, una mezcla de (2'R, 3R, 4'S)-1-acetil-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'-(1H)-diona quiral (20 mg, 0,027 mmol) (RO5319796-000), NaOH (2 mg, 0,05 mmol), H₂O (0,5 mL) y metanol (2 mL) se agitó durante toda la noche.
20 Luego se eliminó el metanol mediante vacío. la solución acuosa se acidificó mediante la adición de HCl concentrado hasta "pH" 1-2 y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg).
m/z (M+H)⁺: 692

25 Ejemplo 73

Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-cloro-2-(2-etanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'-(1H)-diona quiral



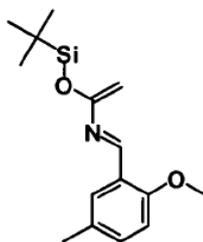
PM 662.57 C₃₁H₃₀Cl₂FN₃O₆S

5 Una solución de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral (57 mg, 0,1 mmol) preparado en el Ejemplo 12a y CDI (32 mg, 0,2 mmol) en DMF (1 mL) se calentó hasta 60°C durante 2 h. Luego, a esta solución se añadió una mezcla de etanosulfonamida (66 mg, 0,6 mmol) y NaH (24 mg, 60%, 0,6 mmol) en DMF (1 mL), que se había agitado durante 2 h a temperatura ambiente. Tras agitarse la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en agua y la solución acuosa se acidificó hasta un "pH" 1-2 mediante la adición de HCl concentrado. Tras extraerse la fase acuosa con EtOAc dos veces, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg).

m/z (M+H)⁺: 662

15 Ejemplo 74a

Preparación del intermediario 1-(5-metil-2-metoxi-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno



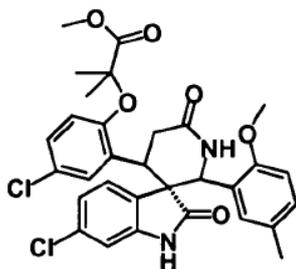
PM . 277.44 C₁₅H₂₃NO₂Si

20 A tetrahidrofurano seco (60 mL) se añadió una solución en THF 1 M de LiHMDS (51 mmol, 51 mL) bajo Ar a temperatura ambiente, seguido de la adición de 2-Metoxi-5-metilbenzaldehído (7,65 g, 51 mmol). Tras agitarse la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió cloruro de trimetilsililo (6,3 mL, 51 mmol) gota a gota. Luego la temperatura de la mezcla se redujo hasta 0 °C en un baño frío de hielo. A esta mezcla se añadió trietilamina (9,3 mL, 66 mmol) en una porción, seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de acetilo (4,71 mL, 66 mmol) en éter de dietilo (300 mL). Se retiró el baño frío, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtró rápidamente en celite bajo nitrógeno, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-(5-metil-2-metoxi-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno bruto como una goma amarilla y se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

30 Ejemplo 74b

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metoxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-metil-2-metoxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

35

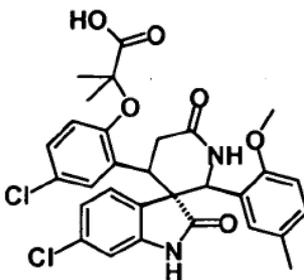


PM 597.50 C₃₁H₃₀Cl₂N₂O₆

- 5 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 10d, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-metoxicarbonil-1-metil-etoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 10,31 mmol) preparado en el Ejemplo 1c con 1-(5-metil-2-metoxi-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (51 mmol) en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (143 mg).
m/z (M+H)⁺: 597

10 Ejemplo 74c

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-metil-2-metoxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

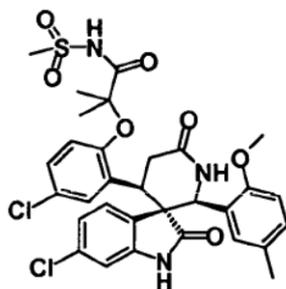


PM 583.47 C₃₀H₂₈Cl₂N₂O₆

- 15 Una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metoxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-metil-2-metoxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (100 mg, 0,167 mmol), NaOH (33,5 mg, 0,837 mmol), H₂O (2 mL) y metanol (3 mL) se calentó hasta 70°C durante 1 h. Luego se eliminó el metanol mediante vacío y la solución acuosa se acidificó hasta un "pH" 1-2 mediante la adición de una solución acuosa concentrada de HCl. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con CH₂Cl₂ dos veces para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (21 mg).
m/z (M+H)⁺: 583

25 Ejemplo 74d

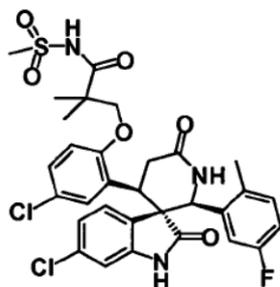
Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil)-2-oxo-etoxi)-fenil]6-cloro-2'-(5-metil-2-metoxi-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

PM 660.58 C₃₁H₃₁Cl₂N₃O₇S

- 5 Una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metiletoxi)-fenil]-2'-(5-metil-2-metoxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (70 mg, 0,12 mmol) y CDI (39 mg, 0,24 mmol) en DMF seco (2 mL) se calentó hasta 65°C durante 2 h. En un frasco separado, una mezcla de metanosulfonamida (91 mg, 0,962 mmol) y NaH (60% en aceite mineral) (38 mg, 0,95 mmol) (Aldrich) en DMF (3 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadió lentamente a la solución anterior. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se vertió en agua (3 mL) y la fase acuosa se acidificó hasta un "pH" 1-2 mediante la adición de HCl concentrado. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8,5 mg).

Ejemplo 75

- 15 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(3-metanosulfonilamino-2,2-dimetil-3-oxo-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

PM 662.57 C₃₁H₃₀Cl₂FN₃O₆S

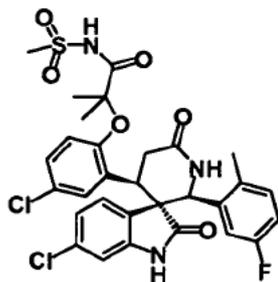
- 20 Una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-hidroxicarbonil-2-metil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (300 mg, 0,5 mmol) preparado en el Ejemplo 20f y CDI (160 mg, 1 mmol) en DMF (2 mL) se calentó hasta 60°C durante 2 h. Luego, a esta solución se añadió una mezcla de metanosulfonamida (285 mg, 3 mmol) y NaH (120 mg, 60%, 3 mmol) en DMF (1 mL), que se había mezclado previamente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras agitarse la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en agua y la solución acuosa se acidificó hasta un "pH" 1-2 mediante la adición de HCl concentrado. Tras extraerse la fase acuosa con EtOAc dos veces, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y el residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg).

m/z (M+H)⁺: 662

- 30 Ejemplo 76a

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

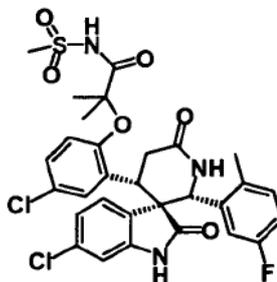
- 35

PM 648.54 C₃₀H₂₈Cl₂FN₃O₆S

- 5 Una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonyl-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (16 g, 0,028 mol) preparado en el Ejemplo 1f y CDI (9 g, 0,056 mol) en DMF (70 mL) se calentó hasta 65°C durante 2 h. Luego a esta solución se añadió una mezcla de metanosulfonamida (16 g, 0,168 mol) y NaH (5,6 g, 60%, 0,14 mol) en DMF (100 mL), que se había mezclado previamente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras agitarse la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h, se vertió en agua y la solución acuosa se acidificó hasta un "pH" 1-2 mediante la adición de HCl concentrado. Tras extraerse la fase acuosa con EtOAc dos veces, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y el residuo se purificó mediante recristalización para proporcionar el compuesto del título (11,4 g).
- 10 m/z (M+H)⁺: 648

15 Ejemplo 76b

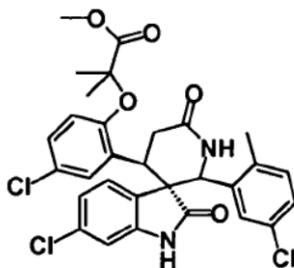
Preparación de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral

PM 648.54 C₃₀H₂₈Cl₂FN₃O₆S

- 20 La separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (50 mg), se realizó mediante SFC quiral para proporcionar (2'R, 3R, 4'S)-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (R05302327-000, 15 mg) y (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (R05248115-000, 10 mg).
- 25 m/z (M+H)⁺: 648

30 Ejemplo 77a

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metoxicarbonyl-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

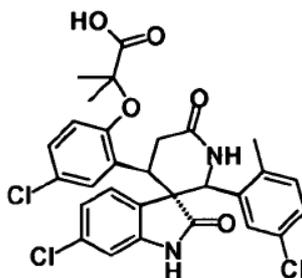


PM 601.92 C₃₀H₂₇Cl₃N₂O₅

- 5 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 10d, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-metoxycarbonil-1-metil-etoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (7 g, 14 mmol) preparado en el Ejemplo 1c con 1-(5-cloro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (42 mmol) preparado en el Ejemplo 13b en tolueno y luego ácido trifluoroacético en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (1,8 g).
m/z (M+H)⁺: 601

10 Ejemplo 77b

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

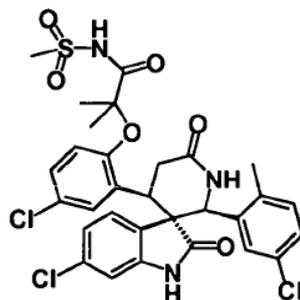


PM 587.89 C₂₉H₂₅Cl₃N₂O₅

- 15 Una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metoxycarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (600 mg, 1 mmol), NaOH (80 mg, 2 mmol), H₂O (3 mL) y metanol (10 mL) se calentó hasta 70°C durante 2 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se concentró y luego el residuo se acidificó hasta un "pH" 2-3 mediante la adición de HCl concentrado. El sólido blanco se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg).
20 m/z (M+H)⁺: 587

Ejemplo 77c

- 25 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 665.00 C₃₀H₂₈Cl₃N₃O₆S

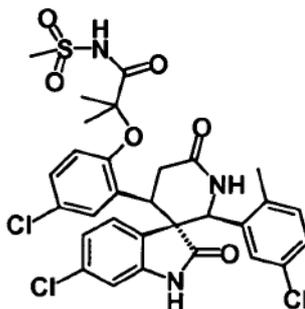
Una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (300 mg, 0,5 mmol) y CDI (160 mg, 1 mmol) en DMF (2 mL) se calentó hasta 60 °C durante 2 h. Luego a esta solución se añadió una mezcla de metanosulfonamida (285 mg, 3 mmol) y NaH (120 mg, 60%, 3 mmol) en DMF (5 mL), que se había agitado a temperatura ambiente durante 3 h.

5 Tras agitarse la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en agua y la solución acuosa se acidificó hasta "pH" 1-2 mediante la adición de HCl concentrado. Tras extraerse la fase acuosa con EtOAc dos veces, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg).

10 m/z (M+H)⁺: 664

Ejemplo 77d

Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral



PM 665.00 C₃₀H₂₈Cl₃N₃O₆S

15

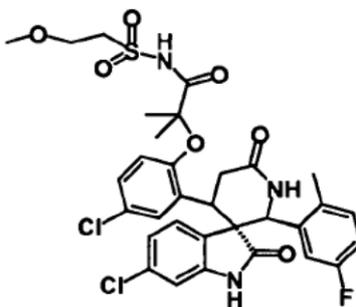
La separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (50 mg), se realizó mediante SFC quiral para proporcionar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (R05305963-000,13 mg) y (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (R05305964-000,11 mg).

20 m/z (M+H)⁺: 664

25

Ejemplo 78

Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[2-(2-metoxietanosulfonilamino)-1,1-dimetil-2-oxoetoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral



PM 692.60 C₃₂H₃₂Cl₂FN₃O₇S

30

Una solución de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-metiletoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro-[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral (50 mg, 0,09 mmol) preparado en el Ejemplo 12a y CDI (32 mg, 0,2 mmol) en DMF (2 mL) se calentó hasta 60°C durante 2 h. Luego a esta solución se añadió una mezcla de amida del ácido 2-metoxi-etanosulfónico (139 mg, 1 mmol) y NaH (35 mg, 60%, 0,9 mmol) en DMF (2 mL), que se había agitado a temperatura ambiente durante 3 h. Tras agitarse la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en agua y la solución acuosa se acidificó hasta un "pH" 1-2 mediante la adición de HCl concentrado. Tras

35

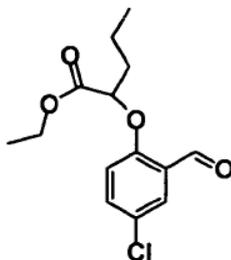
extraerse la fase acuosa con EtOAc dos veces, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y el residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg).

m/z (M+H)⁺: 692

5

Ejemplo 79a

Preparación del intermediario 2-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-pentanoato de etilo



PM 284.74 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_4$

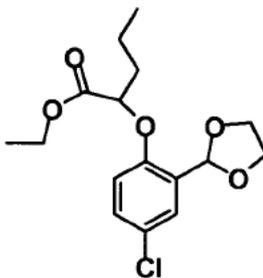
10

Una mezcla de 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído (15 g, 0,1 mol), 2-bromo-pentanoato de etilo (27 g, 0,13 mol) y K_2CO_3 (27 g, 0,2 mol) en DMF (100 mL) se calentó hasta 140°C durante 1 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (24 g).

15

Ejemplo 79b

Preparación del intermediario 2-(4-cloro-2-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-pentanoato de etilo



PM 328.80 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClO}_5$

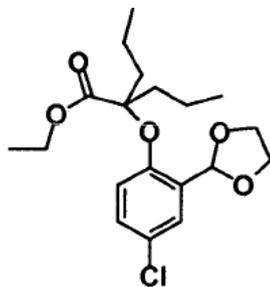
20

Una mezcla de 2-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-pentanoato de etilo (15 g, 53 mmol), etilenglicol (25 mL, 440 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,8 g, 4,65 mmol) en tolueno (150 mL) se sometió a reflujo con una trampa de Dean-Stark unida. Tras 3 h, la reacción se enfrió y se lavó con agua, una solución saturada de NaHCO_3 y agua, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite ligeramente amarillo (16 g).

25

Ejemplo 79c

30 Preparación del intermediario 2-(4-cloro-2-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-2-propil-pentanoato de etilo



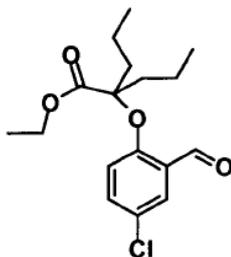
PM 370.88 C₁₉H₂₇ClO₅

5 Se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (26 mL, 26 mmol, 1 M en THF) a una solución de 2-(4-cloro-2-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-pentanoato de etilo (6,6 g, 20 mmol) en THF anhidro (60 mL) a -78°C. Tras agitarse la mezcla durante 30 min. a -78°C, se añadió 1-yodopropano (4 mL, 40 mmol). La mezcla se dejó atemperar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Luego la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, y se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (5 g).

10

Ejemplo 79d

Preparación del intermediario 2-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-2-propil-pentanoato de etilo



PM 326.82 C₁₇H₂₃ClO₄

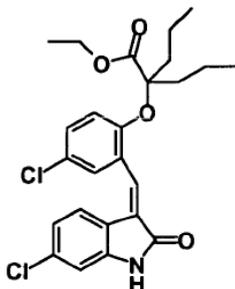
15

Una solución de 2-(4-cloro-2-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-2-propil-pentanoato de etilo (15 g, 42 mmol) en TFA (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego la mezcla se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con una solución de NaOH (1 N), agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (14 g).

20

Ejemplo 79e

Preparación del intermediario E/Z-2-[4-Cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-2-propil-pentanoato de etilo



PM 476.40 C₂₅H₂₇Cl₂NO₄

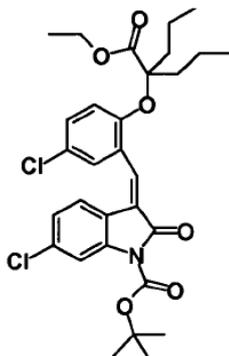
25

A la mezcla de 6-cloroxindol (9,3 g, 55,7 mmol) y 2-(4-cloro-2-formilfenoxi)-2-propil-pentanoato de etilo (14 g, 42,9 mmol) en metanol (100 mL) se añadió pirrolidina (3,3 g, 47,2 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a continuación

a 80°C durante 2 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título (4,2 g).

Ejemplo 79f

- 5 Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-propilbutoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo

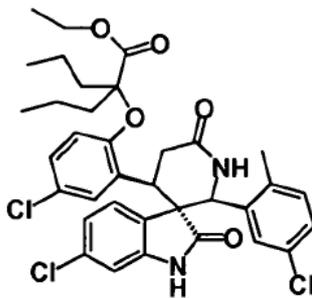


PM 576.52 $C_{30}H_{35}Cl_2NO_6$

- 10 A una solución de E/Z-2-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-2-propil-pentanoato de etilo (4,2 g, 8,8 mmol) en diclorometano (100 mL) a temperatura ambiente se añadió di-terc-butildicarbonato (2,2 g, 9,68 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (0,5 g, 4,1 mmol). Tras agitarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, la solución se concentró. El residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,6 g).

15 Ejemplo 79g

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-propil-butoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

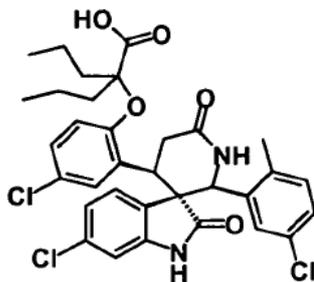


PM 672.05 $C_{35}H_{37}Cl_3N_2O_5$

- 20 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 10d, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-propil-butoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 2,3 mmol) con 1-(5-cloro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (10 mmol) preparado en el Ejemplo 13b en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (310 mg).
m/z (M+H)⁺: 671

Ejemplo 79h

- 30 Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxycarbonil-1-propil-butoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

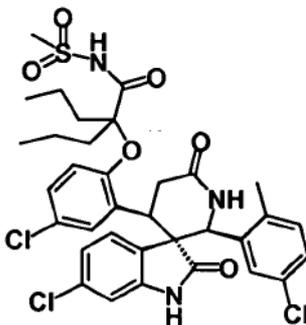


PM 644.00 C₃₃H₃₃Cl₃N₂O₅

- 5 Una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-chloro-2-(1-etoxicarbonil-1-propilbutoxi)-fenil)-2'-(5-chloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (280 mg, 0,41 mmol), LiOH.H₂O (1 g, 24,6 mmol), H₂O (12 mL) y metanol (38 mL) se sometió a reflujo durante 2 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se concentró y luego la mezcla se acidificó hasta un "pH" 1-2 mediante la adición de una solución de HCl concentrada y luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo (220 mg).
10 m/z (M+H)⁺: 643

Ejemplo 79i

- 15 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-chloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-1-propil-butoxi)-fenil]-2'-(5-chloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

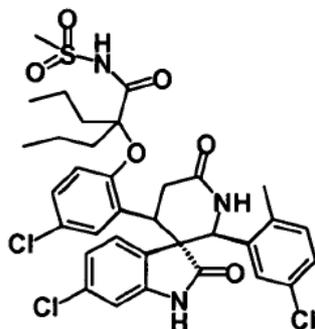


PM 721.11 C₃₄H₃₆Cl₃N₃O₆S

- 20 Una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-chloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-propilbutoxi)-fenil]-2'-(5-chloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (140 mg, 0,22 mmol) y CDI (70 mg, 0,44 mmol) en DMF (2 mL) se calentó hasta 60°C durante 2 h. Luego a esta solución se añadió una mezcla de metanosulfonamida (207 mg, 2,2 mmol) y NaH (78 mg, 60%, 2 mmol) en DMF (2 mL), que se había agitado a temperatura ambiente durante 2 h. Tras agitarse la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en agua y la mezcla se acidificó hasta un "pH" 1-2 mediante la adición de una solución de HCl concentrada. Tras extraerse la fase acuosa con EtOAc
25 dos veces, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y el residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg).
m/z (M+H)⁺: 720

Ejemplo 79j

- 30 Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-chloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-1-propil-butoxi)-fenil]-2'-(5-chloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral

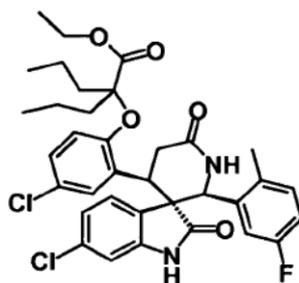


PM 721.11 $C_{34}H_{36}Cl_3N_3O_6S$

- 5 La separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-1-propil-butoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'-(1H)-diona (50 mg), se realizó mediante SFC quiral para proporcionar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-1-propil-butoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (25 mg) (R05315392-000) y (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-1-propil-butoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (11 mg) (R05315394-000).
 10 m/z (M+H)⁺: 720

Ejemplo 80a

- 15 Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-propil-butoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

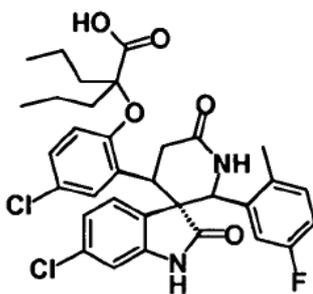


PM 655.60 $C_{35}H_{37}Cl_2FN_2O_5$

- 20 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 10d, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-propil-butoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 2,3 mmol) con 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (10 mmol) preparado en el Ejemplo 1d en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (150 mg).
 m/z (M+H)⁺: 655

25 Ejemplo 80b

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-propil-butoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

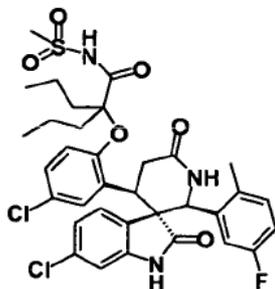


PM 627.55 C₃₃H₃₃Cl₂FN₂O₅

- 5 Una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etoxicarbonil-1-propilbutoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (130 mg, 0,198 mmol), LiOH.H₂O (1 g, 24,6 mmol), H₂O (5 mL) y metanol (15 mL) se sometió a reflujo durante 2 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se concentró y luego la fase acuosa se acidificó hasta un "pH" 1-2 mediante la adición de una solución de HCl concentrada y luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo (115 mg).
10 m/z (M+H)⁺: 627

Ejemplo 80c

- 15 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-1-propil-butoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

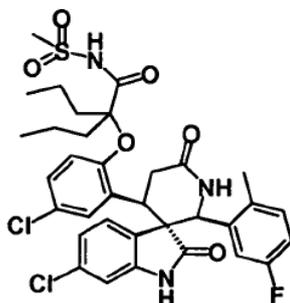


PM 704.65 C₃₄H₃₆Cl₂FN₃O₆S

- 20 Una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxycarbonil-1-propilbutoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (80 mg, 0,13 mmol) y CDI (40 mg, 0,25 mmol) en DMF (2 mL) se calentó hasta 60 °C durante 2 h. Luego a esta solución se añadió una mezcla de metanosulfonamida (123 mg, 1,3 mmol) y NaH (52 mg, 60%, 1,3 mmol) en DMF (2 mL), que se había agitado a temperatura ambiente durante 2 h. Tras agitarse la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en agua y la solución acuosa se acidificó mediante una solución concentrada de HCl. Tras extraerse la fase acuosa con EtOAc dos veces, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y el residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg).
25 m/z (M+H)⁺: 704

Ejemplo 80d

- 30 Preparación de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-1-propil-butoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral

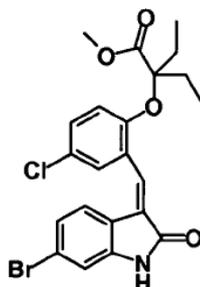


PM 704.65 C₃₄H₃₆Cl₂FN₃O₆S

- 5 La separación de los dos enantiómeros a partir del racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-1-propil-butoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (50 mg), se realizó mediante SFC quiral para proporcionar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-1-propil-butoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (13 mg) (R05315395-000) y (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-1-propil-butoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral como un sólido blanco (11 mg) (R05315396-000).
10 m/z (M+H)⁺: 704

Ejemplo 81a

- 15 Preparación del intermediario E/Z-2-[2-[6-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3E)-ilidenmetil]-4-cloro-fenoxi]-2-etilbutirato de metilo

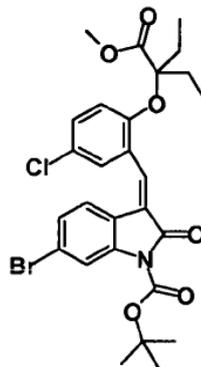


PM 478.77 C₂₂H₂₁BrClNO₄

- 20 A la mezcla de 6-bromoxindol (10,5 g, 49,7 mmol) y 2-(4-cloro-2-formilfenoxi)-2-etil-butirato de metilo (13 g, 45,8 mmol) preparado en el Ejemplo 62d en metanol (200 mL) se añadió pirrolidina (4,1 mL, 49,7 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a continuación a 70°C durante 2 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el precipitado se recogió, y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (16 g).

Ejemplo 81b

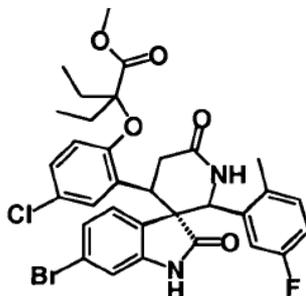
- 25 Preparación del intermediario E/Z-6-bromo-3-[1-[5-cloro-2-(1-etil-1-metoxicarbonilpropoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo

PM 578.89 C₂₇H₂₉BrClNO₆

- 5 A una solución de E/Z-2-[2-[6-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-(3E)-ilidenmetil]-4-clorofenoxi]-2-etil-butirato de metilo (16 g, 33,5 mmol) en diclorometano (200 mL) a temperatura ambiente se añadió di-terc-butildicarbonato (8,6 g, 39 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (0,4 g, 3,3 mmol). Tras agitarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, la solución se lavó con HCl 1 M y salmuera dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (16 g).

10 Ejemplo 81c

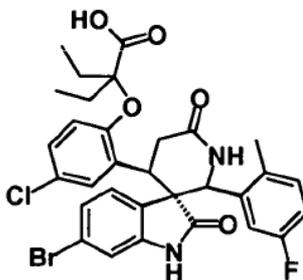
Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-bromo-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metoxycarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

PM 657.97 C₃₂H₃₁BrClFN₂O₅

- 15 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 10d, se hizo reaccionar E/Z-6-bromo-3-[1-[5-cloro-2-(1-etil-1-metoxycarbonil-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (6 g, 10 mmol) con 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (40 mmol) en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,2 g).
- 20 m/z (M+H)⁺: 657

Ejemplo 81d

- 25 Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-bromo-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-hidroxicarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

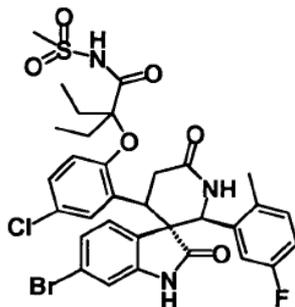


PM 643.94 $C_{31}H_{29}BrClFN_2O_5$

- 5 Una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-bromo-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metoxicarbonilpropoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro-[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (1,2 g, 1,8 mmol), LiOH.H₂O (1,5 g, 36 mmol), H₂O (3 mL) y metanol (10 mL) se sometió a reflujo durante 2 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se concentró. La fase acuosa se acidificó hasta un "pH" 2-3 mediante la adición de una solución de HCl concentrada y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (660 mg).
- 10 m/z (M+H)⁺: 643

Ejemplo 81e

- 15 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-bromo-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

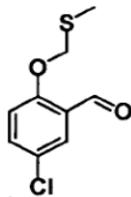


PM 721.05 $C_{32}H_{32}BrClFN_3O_6S$

- 20 Una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-bromo-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-hidroxicarbonilpropoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (480 mg, 0,75 mmol) y CDI (242 mg, 1,5 mmol) en DMF (5 mL) se calentó hasta 60 °C durante 2 h. Luego, a esta solución se añadió una mezcla de metanosulfonamida (712 mg, 7,5 mmol) y NaH (300 mg, 60%, 7,5 mmol) en DMF (5 mL), que se había agitado a temperatura ambiente durante 2 h. Tras agitarse la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en agua y la solución acuosa se acidificó mediante una solución de HCl concentrada. Tras extraerse la fase acuosa con EtOAc dos veces,
- 25 las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (300 mg).
- m/z (M+H)⁺: 720

Ejemplo 82a

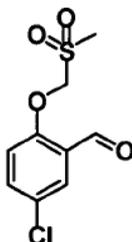
- 30 Preparación del intermediario 5-cloro-2-metilsulfanilmetoxi-benzaldehído

PM 216.69 C₉H₉ClO₂S

5 Una mezcla de 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído (15,6 g, 0,1 mol), cloro-metilsulfanilmetano (9,6 g, 0,1 mol), K₂CO₃ (14 g, 0,1 mol) y KI (1 g, 0,006 mol) en DMF (70 mL) se calentó hasta 70 °C durante 2 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada. La fase acuosa se extrajo con éter de dietilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaOH (1 N), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (14,2 g).

10 Ejemplo 82b

Preparación del intermediario 5-cloro-2-metanosulfonilmetoxi-benzaldehído

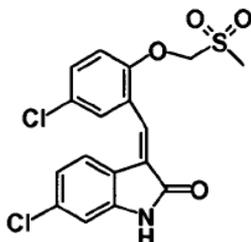
PM 248.69 C₉H₉ClO₄S

15 A 0 °C, a una solución de 5-cloro-2-metilsulfanilmetoxibenzaldehído (4,32 g, 20 mmol) en DCM (100 mL) se añadió m-CPBA (10 g, 77%, 40 mmol) lentamente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego la solución se lavó con una solución saturada de K₂CO₃, y una solución de NaOH 1N, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar 5-cloro-2-metanosulfonilmetoxibenzaldehído como un sólido blanco (2,78 g).

20

Ejemplo 82c

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

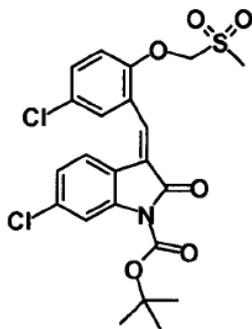
PM 398.27 C₁₇H₁₃Cl₂NO₄S

25

De forma similar al método descrito en el Ejemplo 9b, se hizo reaccionar 5-cloro-2-metanosulfonilmetoxibenzaldehído (1,25 g, 5 mmol) con 6-cloroxindol (0,9 g, 5,4 mmol) y pirrolidina (0,5 mL, 6,1 mmol) en metanol (50 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,8 g).

30 Ejemplo 82d

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-(5-cloro-2-metanosulfonilmetoxibenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo

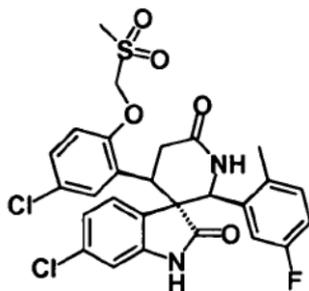


PM 498.39 $C_{22}H_{21}Cl_2NO_6S$

- 0526] De forma similar al método descrito en el Ejemplo 9c, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-(5-cloro-2-metanosulfonilmetoxi-benciliden)-1,3-dihidro-indol-2-ona (1.0 g, 2,5 mmol) con di-terc-butil-dicarbonato (0,6 g, 2,8 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,1 g, 0,8 mmol) en CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,2 g).

Ejemplo 82e

- 10 Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-metanosulfonilmetoxi-fenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

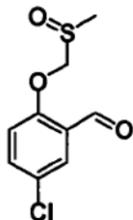


PM 577.46 $C_{27}H_{23}Cl_2FN_2O_5S$

- 15 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 10d, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-(5-cloro-2-metanosulfonilmetoxi-benciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,2 mmol) con 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (5 mmol) en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg).
m/z (M+H)⁺: 577

20 Ejemplo 83a

Preparación del intermediario 5-cloro-2-metanosulfonilmetoxi-benzaldehído

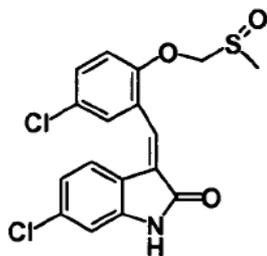


PM 232.69 $C_9H_9ClO_3S$

- 25 En la preparación de 5-cloro-2-metanosulfonilmetoxi-benzaldehído como se describe en el Ejemplo 81b, se obtuvo un segundo producto 5-cloro-2-metanosulfonilmetoxi-benzaldehído como un sólido ligeramente amarillo (0,62 g).

Ejemplo 83b

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

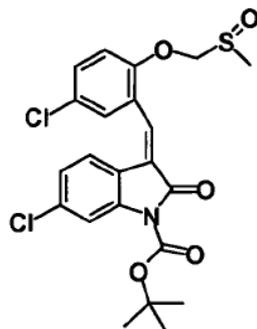


PM 382.27 C₁₇H₁₃Cl₂NO₃S

- 5 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 9b, se hizo reaccionar 5-cloro-2-metanosulfinilmetoxibenzaldehído (0,4 g, 1,72 mmol) con 6-cloroxindol (0,31 g, 1,86 mmol) y pirrolidina (0,13 g, 1,86 mmol) en metanol (10 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,6 g).

Ejemplo 83c

- 10 Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-(5-cloro-2-metanosulfinilmetoxibenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo

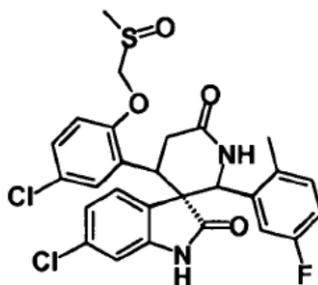


PM 482.39 C₂₂H₂₁Cl₂NO₅S

- 15 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 9c, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-(5-cloro-2-metanosulfinilmetoxi-benciliden)-1,3-dihidro-indol-2-ona (400 mg, 1,05 mmol) con di-terc-butil-dicarbonato (300 mg, 1,39 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (50 mg, 0,41 mmol) en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (500 mg).

20 Ejemplo 83d

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-metanosulfinilmetoxifenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



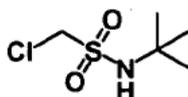
PM 561.46 C₂₇H₂₃Cl₂FN₂O₄S

De forma similar al método descrito en el Ejemplo 10d, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-(5-cloro-2-metanosulfinilmetoxi-benciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,83 mmol) con 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (5 mmol) en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (45 mg).

5 m/z (M+H)⁺: 561

Ejemplo 84a

Preparación del intermediario N-terc-butil-C-cloro-metanosulfonamida



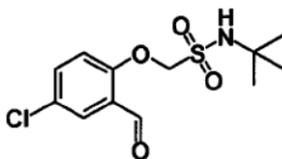
10 PM 185.67 C₅H₁₂ClNO₂S

A 0 °C, a una mezcla de terc-butilamina (10,3 g, 141 mmol) y N-metilmorfolina (14,9 g, 147 mmol) en éter de dietilo (200 mL) se añadió gota a gota una solución de cloruro de clorometanosulfonilo (20 g, 134 mmol) en éter de dietilo (400 mL). Tras agitarse durante 5 h, la solución se diluyó con acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se lavó con una solución de HCl (1 N), agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (16 g).

15

Ejemplo 84b

20 Preparación del intermediario N-terc-butil-C-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-metanosulfonamida



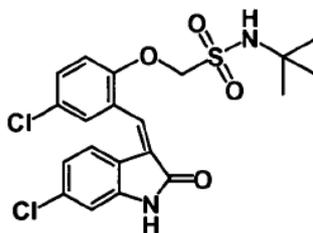
PM 305.78 C₁₂H₁₆ClNO₄S

Una mezcla de 5-cloro-2-hidroxi-benzaldehído (13,9 g, 89,2 mmol), K₂CO₃ (24,6 g, 178,3 mmol) y N-terc-butil-C-cloro-metanosulfonamida (16,5 g, 89,2 mmol) en DMF (20 mL) se calentó hasta 60 °C durante toda la noche. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de HCl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se lavó con éter de dietilo para proporcionar el compuesto del título (13,5 g).

25

30 Ejemplo 84c

Preparación del intermediario E/Z-N-terc-butil-C-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-metanosulfonamida



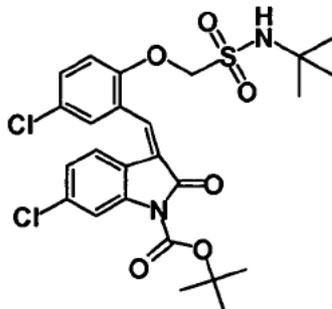
PM 455.36 C₂₀H₂₀Cl₂N₂O₄S

A la mezcla de 6-cloroxindol (3,05 g, 10 mmol) y N-terc-butil-C-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-metanosulfonamida (1,65 g, 10 mmol) en metanol (20 mL) se añadió pirrolidina (1,41 g, 20 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a continuación a 70 °C durante 1 h. Tras enfriarse hasta 4 °C, la mezcla se filtró y el precipitado se recogió, se secó para proporcionar el compuesto del título (4 g).

40

Ejemplo 84d

Preparación del intermediario E/Z-3-[2-(terc-butilsulfamoil-metoxi)-5-clorobenciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo



PM 555.48 C₂₅H₂₈Cl₂N₂O₆S

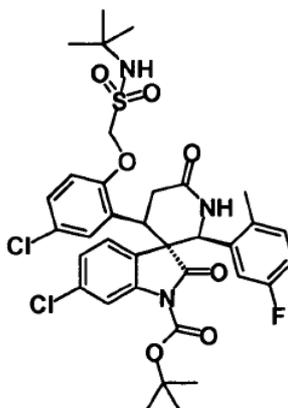
5

- A una solución de N-terc-butyl-C-[4-cloro-2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-metanosulfonamida (4 g, 8,79 mmol) en diclorometano (50 mL) a temperatura ambiente se añadió di-terc-butyl-dicarbonato (6,54 g, 30 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (3,66 g, 30 mmol). Tras agitarse a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (3,8 g).

10

Ejemplo 84e

- 15 Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-[2-(terc-butilsulfamoil-metoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-dihidro-4'-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidin]-1-carboxilato de terc-butilo



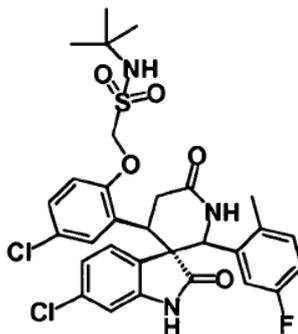
PM 734.68 C₃₅H₃₈Cl₂FN₃O₇S

- A una solución en tolueno de 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (10,8 mmol) preparado en el Ejemplo 1d se añadió E/Z-3-[2-(terc-butilsulfamoil-metoxi)-5-cloro-benciliden]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 3,61 mmol). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 4 h, se añadió metanol. La agitación se continuó durante 1 h y el sólido blanco se precipitó del solvente. El precipitado se filtró y se lavó con éter de dietilo para proporcionar el compuesto del título (1,3 g).

20

Ejemplo 84f

Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-[2-(terc-butilsulfamoil-metoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

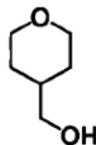


PM 634.56 $C_{30}H_{30}Cl_2FN_3O_5S$

- 5 A temperatura ambiente, se añadió TFA (114 mg, 1 mmol) a una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-[2-(terc-butilsulfamoil-metoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidin]-1-carboxilato de terc-butilo en DCM (2 mL). Luego la mezcla se calentó hasta 40 °C durante 3 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se añadió EtOAc. El precipitado se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título (65 mg).

10 Ejemplo 85a

Preparación del intermediario (tetrahidro-piran-4-il)-metanol

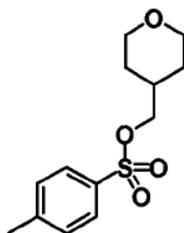


PM 116.16 $C_6H_{12}O_2$

- 15 A 0 °C, a una solución de 4-tetrahidropiran-carboxilato de metilo (28,83 g, 0,2 mol) en THF (200 mL) se añadió $LiAlH_4$ (7,6 g, 0,2 mol) en varias porciones. Tras agitarse durante 2 h, la reacción se detuvo con agua lentamente. Luego se añadió éter de dietilo (300 mL) y la mezcla se filtró. El filtrado se lavó con HCl 2 N y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (12,8 g).

20 Ejemplo 85b

Preparación del intermediario tolueno-4-sulfonato de tetrahidro-piran-4-ilmetilo



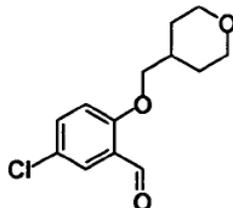
PM 270.35 $C_{13}H_{18}O_4S$

- 25 A temperatura ambiente, una mezcla de (tetrahidro-piran-4-il)-metanol (2,4 g, 20,7 mmol), cloruro de p-toluenosulfonilo (6,73 g, 35,4 mmol), trietilamina (6,6 mL, 47,6 mmol) y DMAP (0,288 g, 2,36 mmol) en DCM (50 mL) se agitó durante toda la noche. La solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un aceite (4,2 g).

30

Ejemplo 85c

Preparación del intermediario 5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-il-metoxi)-benzaldehído

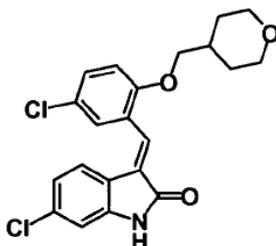


PM 254.72 C₁₃H₁₅ClO₃

- 5 Una mezcla de 5-clorosalicilaldehído (5,0 g, 32 mmol), tolueno-4-sulfonato de tetrahidro-piran-4-ilmetilo (8,6 g, 32 mmol) y K₂CO₃ (9,5 g, 68,8 mmol) en DMF (50 mL) se calentó hasta 75 °C durante toda la noche. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (7,0 g).

10 Ejemplo 85d

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)enciliden]-1,3-dihidro-indol-2-ona

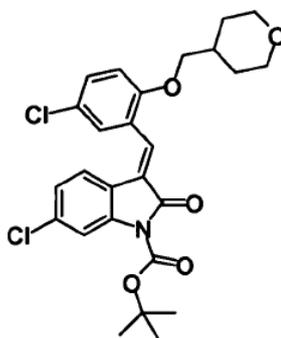


PM 404.30 C₂₁H₁₉Cl₂NO₃

- 15 A la mezcla de 6-cloroxindol (0,96 g, 5,7 mmol) y 5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-il-metoxi)-benzaldehído (2,03 g, 8,0 mmol) en metanol (90 mL) se añadió pirrolidina (0,67 mL, 8,0 mmol) gota a gota. Luego la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 2 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el precipitado se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,81 g).

20 Ejemplo 85e

Preparación del intermediario E/Z-1-(1-terc-butoxi-vinil)-6-cloro-3-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)enciliden]-1,3-dihidro-indol-2-ona



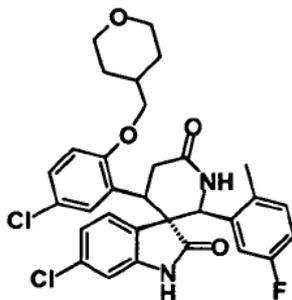
PM 504.41 C₂₆H₂₇Cl₂NO₅

- 25 A una solución de E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)enciliden]-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,69 g, 4,2 mmol) en diclorometano (25 mL) a temperatura ambiente se añadió di-terc-butyl-dicarbonato (1,83 g, 8,4 mmol),

seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (1,23 g, 10,1 mmol). Tras agitarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, la solución se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (2,02 g).

5 Ejemplo 85f

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 583.49 C₃₁H₂₉Cl₂FN₂O₄

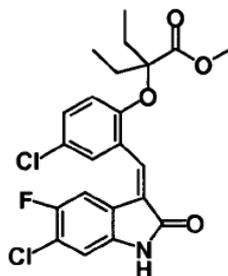
10

De forma similar al método descrito en el Ejemplo 10d, se hizo reaccionar E/Z-1-(1-terc-butoxi-vinil)-6-cloro-3-[5-cloro-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-benciliden]-1,3-dihidro-indol-2-ona (2 g, 3,97 mmol) con 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (20 mmol) en tolueno para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (770 mg).

15 m/z (M+H)⁺: 583

Ejemplo 86a

20 Preparación del intermediario E/Z-2-[4-cloro-2-(6-cloro-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-2-etil-butirato de metilo

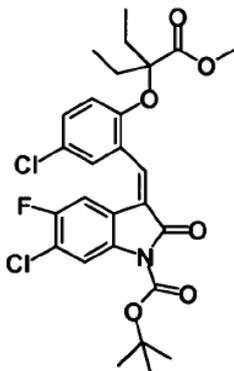


PM 452.31 C₂₂H₂₀Cl₂FNO₄

25 A la mezcla de 6-cloro-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (500 mg, 2,7 mmol) y 2-(4-cloro-2-formil-fenoxi)-2-etil-butirato de metilo (844 mg, 2,97 mmol) en metanol (5 mL) se añadió pirrolidina (95 mg, 1,35 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a continuación a 70 °C durante 1 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc y solución diluida de HCl. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el producto bruto como un sólido rojizo amarillento, que se utilizó durante la reacción del siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

30 Ejemplo 86b

Preparación del intermediario E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-etil-1-metoxicarbonilpropoxi)-benciliden]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo

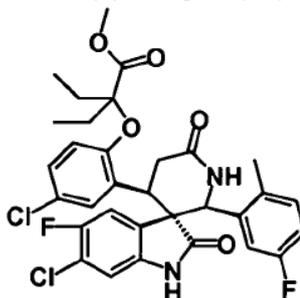


PM 552.43 $C_{27}H_{28}Cl_2FNO_6$

- 5 A una solución de E/Z-2-[4-cloro-2-(6-cloro-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenoxi]-2-etil-butirato de metilo (1,22 g, 2,7 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente se añadió di-terc-butil-dicarbonato (0,7 g, 3,24 mmol), seguido de la adición de 4-dimetilaminopiridina (0,05 g, 0,41 mmol). tras agitarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, la solución se concentró. El residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,4 g).

10 Ejemplo 86c

Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metoxicarbonil-1-etil-propoxi)-fenil]-5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona

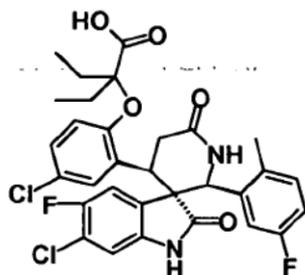


PM 631.51 $C_{32}H_{30}Cl_2F_2N_2O_5$

- 15 De forma similar al método descrito en el Ejemplo 10d, se hizo reaccionar E/Z-6-cloro-3-[5-cloro-2-(1-etil-1-metoxicarbonil-propoxi)-benciliden]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 2,5 mmol) con 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno (8 mmol) en tolueno (8 mL) para proporcionar el compuesto del título (300 mg).
- 20 m/z (M+H)⁺: 631

Ejemplo 86d

- 25 Preparación del intermediario racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-5-fluoro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxycarbonil-1-etil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



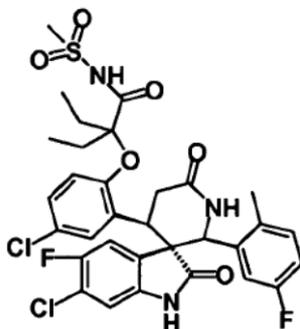
PM 617.48 $C_{31}H_{28}Cl_2F_2N_2O_5$

5 Una mezcla de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metoxicarbonil-1-etil-propoxi)-fenil]-5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (120 mg, 0,19 mmol), LiOH.H₂O (140 mg, 3,3 mmol), H₂O (1,25 mL) y metanol (3,75 mL) se calentó hasta 80 °C durante 1 h. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se acidificó mediante la adición de HCl 0,5 N y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el producto bruto, que se utilizó durante la reacción del siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

10 m/z (M+H)⁺: 617

Ejemplo 86e

15 Preparación de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dietil-2-oxo-etoxi)-fenil]-5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona



PM 694.59 $C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_6S$

20 Una solución de racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-5-fluoro-4'-[5-cloro-2-(1-hidroxicarbonil-1-etil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona (100 mg, 0,16 mmol) y CDI (123 mg, 0,64 mmol) en DMF (3 mL) se calentó hasta 75 °C durante 3 h. Luego a esta solución se añadió una mezcla de metanosulfonamida (144 mg, 1,5 mmol) y NaH (53 mg, 60%, 1,3 mmol) en DMF (1,5 mL), que previamente se había agitado a temperatura ambiente durante 2 h. Tras agitarse la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 min., se vertió en agua y la solución acuosa se acidificó mediante una solución diluida de HCl. Tras extraerse la fase acuosa con EtOAc dos veces, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y el residuo se purificó mediante columna rápida para proporcionar el compuesto del título (50 mg).

25 m/z (M+H)⁺: 694

Ejemplo 87 Ensayo de actividad *In Vitro*

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

35

El ensayo se realiza en placas de 384 pocillos de fondo plano negro (Costar) en un volumen total de 40 µL que contienen: péptido biotinilado 90 nM, GST-MDM2 160 ng/ml, estreptavidina-APC 20 nM (Perkin Elmer Wallac), anticuerpo anti-GST marcado con Eu 2 nM (Perkin Elmer Wallac), albúmina sérica bovina 0,2% (BSA), ditiotreitól 1

mM (DTT) y tampón Tris-borato salino 20 mM (TBS) como sigue: añadir 10 μ L de GST-MDM2 (solución de trabajo 640 ng/ml) en tampón de reacción a cada pocillo. Añadir 10 μ L de compuestos diluidos (dilución 1:5 en tampón de reacción) a cada pocillo, y mezclar mediante agitación. Añadir 20 μ L de péptido p53 biotinilado (solución de trabajo 180 nM) en tampón de reacción a cada pocillo y mezclar en un agitador. Incubar a 37 °C durante 1 h. Añadir 20 μ L de mezcla de estreptavidina-APC y anticuerpo anti-GST marcado con Eu (solución de trabajo anti-GST-Eu 6 nM y estreptavidina-APC 60 nM) en tampón TBS con BSA 0,2%, agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos y leer utilizando un lector de placas con capacidad para TRF a 665 y 615 nm (Victor 5, Perkin Elmer Wallac). Si no se especifica, los reactivos se adquirieron de Sigma Chemical Co.

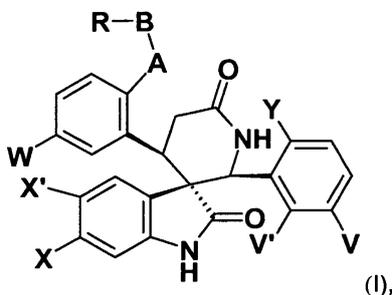
- 5
- 10 Las Cl_{50} que muestran la actividad biológica de esta invención muestran actividades inferiores a alrededor de 10 μ M.

Los valores representativos son, por ejemplo:

	<u>Ejemplo</u>	<u>Cl_{50} (μM, 0.02% BSA)</u>
15	1g	0,278
	8	0,327
	11	0,065
	29b	0,054
20	34d	0,155

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5

en la que

X es -Cl, -F o -Br;

X' es hidrógeno o -F;

V es -F, -Cl o -Br;

10 V' es hidrógeno o -F;

Y es hidrógeno, metilo, metoxi, -F o -Cl;

W es -F, -Cl, -Br, -I, etinilo o isopropenilo;

A es -O-, -NH-, -CH₂-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-or -NHS(=O)₂-;

B es un enlace o -(CH₂)_mCR₁R₂(CH₂)_n-;

15 m=0 o 1;

n=0 o 1;

R₁, R₂ son hidrógeno o alquilo con de 1 a 8 átomos de carbono, y

en el caso en el que R₁ y R₂ puedan unirse de forma independiente para formar una estructura cíclica seleccionada de entre un cicloalquilo sustituido o no sustituido; siempre que si B es un enlace, luego R se selecciona de entre heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilo, arilo sustituido o cicloalquilo sustituido; y si B no es un enlace, luego R se selecciona de entre -OR", -NR'R", -C(=O)NR'R", -NHC(=O)R", -NHS(=O)₂R", -NHC(=O)NR'R" o -C(=O)NR'S(=O)₂R", y

20

R', R" se selecciona de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, arilo, alquenilo inferior, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, siempre que R" no sea hidrógeno, y en el caso en el que R' y R", éstos pueden unirse de forma independiente para formar una estructura cíclica seleccionada de entre heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido; y las sales aceptables a nivel farmacéutico, y los enantiómeros de los mismas.

25

30 2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que B es un enlace.

3. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que B es -(CH₂)_mCR₁R₂(CH₂)_n-.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que

35

X es -Cl;

X' es hidrógeno o -F;

A es O;

V es -F o -Cl;

V' es hidrógeno o -F;

40

Y es metilo, metoxilo, -Cl o -F;

W es -Cl, -F o -Br; y

el resto de sustituyentes poseen el significado proporcionado en la reivindicación 1.

5. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 4, en los que

45

A es O;

B es -(CH₂)_mCR₁R₂(CH₂)_n-;

m=0 o 1;

n=0 o 1;

R₁, R₂ son hidrógeno o alquilo inferior;

50

R es -C(=O)NR'R" o -C(=O)NR'S(=O)₂R"; y

R', R" se selecciona de forma independiente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, arilo, alquenilo inferior, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido siempre que R" no sea hidrógeno, y en el caso de R y R", éstos pueden estar unidos de forma independiente para formar una estructura cíclica seleccionada de entre heteroarilo sustituido o no sustituido,

cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido; y el resto de sustituyentes poseen el significado que se proporciona en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

- 5 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-[1-metil-1-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-etoxi]-fenil},2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 10 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-ciclobutilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-[1-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-1-metiletoxi]-fenil}-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 15 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-[1-(2-acetilamino-etilcarbamoil)-1-metil-etoxi]-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-[1-(S-2,3-dihidroxi-propil-carbamoil)-1-metil-etoxi]-fenil}-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 20 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-[1-(2-metoxi-etilcarbamoil)-1-metil-etoxi]-fenil}-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-(3-dimetilamino-propilcarbamoil)-1-metil-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 25 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-[1-metil-1-(2-piperidin-1-il-etilcarbamoil)-etoxi]-fenil}-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 30 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-ciclobutoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 35 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-[1-(4-fluoro-bencensulfonilaminocarbonil)-ciclobutoxi]-fenil}-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 40 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 45 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-isopropenil-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-4'-[5-etinil-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 50 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 55 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 60 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonil-4-piperidiniloxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(pirimidin-2-iloxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 65

- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2,2-dimetil-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 5 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-dimetilcarbamoil-2-metil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-((2-idroxi-etil)-metil-carbamoil)-metoxi]-fenil]-2'-[2,5-difluorofenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 10 racemato de (2'R, 3S,4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-dimetilcarbamoilmetoxi-fenil]-2'-(2,5-difluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2'-(2,5-difluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 15 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-bromo-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 20 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 25 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-{2-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-[1-metil-1-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-etoxi]-fenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 30 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-fenil]}2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 35 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-{5-cloro-2-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 40 racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(2,5-difluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(2-amino-etoxi) 5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 45 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 50 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[2-(3,3-dimetil-ureido)-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-dimetilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(2-fluoro-5-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 55 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-2'-[5-bromo-2-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-fluorofenil) espiro(3H-indol-3,3'-piperidin)-2,6'(1H)-diona,
- 60 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 65 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'piperidin]-2,6'(1H)-diona,

- racemato de (2'S, 3S,4'R)-4'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-bromo-fenil]-6-cloro-2'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 5 racemato de (2'S, 3S,4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 10 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(1-acetil-4-piperidiniloxi)-5-bromo-fenil]-6-cloro-2'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 15 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-bromo-2-(1-metil-4-piperidiniloxi)-fenil]-6-cloro-2'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 20 (2'S, 3S,4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- racemato de (2'R, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonil-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 25 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metoxilcarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 30 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-cianocarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-idroxicarbamoil-1-metil-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 35 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-fluoro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 40 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 45 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[(2-ciclobutanocarbonil-amino)-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 50 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-ciano-2-ciclopropil-metoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 55 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-ciano-ciclopentil-metoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-cianometoxi-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 60 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-cianometoxi-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 65

- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(piperazin-1-il)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 5 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[4-(2-idroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 10 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-ciclopropanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-trifluoro-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 15 racemato de (2'R, 3S, 4'R)-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(2,3-difluoro-6-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 20 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-idroxicarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 25 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 30 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-dimetilcarbamoil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 35 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-dimetilcarbamoil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 40 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-(2-idroxi-etilcarbamoil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-((S)-2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 45 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-((S)-2,3-dihidroxi-propilcarbamoil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-(pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 50 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-(pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-((S)-3-idroxi-pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 55 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-((S)-3-idroxi-pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 60 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-((R)-3-idroxi-pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[1-etil-1-((R)-3-idroxi-pirrolidin-1-carbonil)-propoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 65

- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-carbamoil-1-etil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 5 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-carbamoil-1-etil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonilpropoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,5'(1H)-diona,
- 10 (2'S, 3S, 4'R)-1-acetil-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonilpropoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil)-espiro [3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 15 (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-cloro-2-(2-etanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro [3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-6-cloro-2'-(5-metil-2-metoxi-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 20 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(3-metanosulfonilamino-2,2-dimetil-3-oxo-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 25 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 30 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 35 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-[2-(2-metoxi-etanosulfonilamino)-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi]-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- 40 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-1-propilbutoxi)-fenil]-2'-(5-cloro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,(1H)-diona quiral,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-1-propil-butoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 45 (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(1-metanosulfonilaminocarbonil-1-propilbutoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona quiral,
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-bromo-4'-[5-cloro-2-(1-etil-1-metanosulfonilaminocarbonil-propoxi)-fenil]-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 50 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-metanosulfonilmetoxi-fenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona,
- 55 racemato de (2'S, 3S, 4'R)-[2-(terc-butilsulfamoil-metoxi)-5-cloro-fenil]-6-cloro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona y
- racemato de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-[5-cloro-2-(2-metanosulfonilamino-1,1-dietil-2-oxo-etoxi)-fenil]-5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-2,6'(1H)-diona.
- 60
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, junto con un transportador o excipiente aceptable a nivel farmacéutico.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 para su utilización como medicamento.
- 65

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 para su utilización como medicamento para el tratamiento del cáncer, en particular los tumores sólidos, más concretamente los tumores de mama, colon, pulmones y próstata.
- 5 10. La utilización de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 para la elaboración de medicamentos durante el tratamiento del cáncer, en particular los tumores sólidos, más concretamente los tumores de mama, colon, pulmones y próstata.